

# **ASPIRATIE CYTOLOGIE VAN DE MAMMA**

**Een klinisch-cytologisch onderzoek**

## **CLINICAL ASPIRATION CYTOLOGY OF THE BREAST**

### **Proefschrift**

ter verkrijging van de graad van  
Doctor in de Geneeskunde  
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam  
op gezag van de Rector Magnificus  
Prof. Dr. M.W. van Hof  
en volgens besluit van het college van Dekanen.  
De openbare verdediging zal plaatsvinden op  
woensdag 23 januari 1985  
te 15.45 uur

door

**DIRK IZAÄK BLONK**  
geboren te Woerden

## **BEGELEIDINGSCOMMISSIE**

Promotor : Prof. Dr. R.O. van der Heul  
Overige leden : Prof. Dr. K. Hoornstra  
Prof. Dr. H. van Houten  
Prof. Dr. P. Lopes Cardozo

De totstandkoming van dit proefschrift en met name van de afbeeldingen in kleur was mogelijk dank zij een belangrijke financiële bijdrage van ICI Farma te Rotterdam en van Farmitalia Carlo Erba te Almere.

Aan alle patiënten die een cytologische punctie moesten ondergaan en die niettegenstaande angst, onzekerheid en pijn meestal toch zo vriendelijk tegen mij waren.

Voor Joan.



*Kleine bronzen plaquette afkomstig uit een Gallo-romeinse tempel aan de bronnen van de Seine, gewijd aan de godin Sequana. De tempel was een belangrijk medisch centrum waar velen genezing zochten en daarbij als ex voto afbeeldingen meebrachten van de lichaamsdelen waarin de ziekte was gelocaliseerd. Deze ex voto toont beide borsten; de linker is gedeutueerd. Dit zou een voorstelling van borstkanker kunnen zijn.*

*Musée archéologique de Dijon*

*Omslag: Meisje dat op de fluit speelt, Ludovisi troon, Grieks ca 460 v.Chr. Museo Nazionale Rome.*

## INHOUD

	<b>Gebruikte afkortingen</b>	7
I	<b>Inleiding en doelstelling</b>	9
II	<b>Historische ontwikkeling en literatuuroverzicht</b>	11
III	<b>De patiënten en de toegepaste onderzoeksmethoden</b>	18
IV	<b>Technieken</b>	24
	4.1. De cytologische punctie	
	4.2. Het vervaardigen van de uitstrijkpreparaten	
	4.3. Kleurtechnieken	
	4.4. Rapportage	
	4.5. Complicaties	
V	<b>Cytomorfologie</b>	34
	5.1. Inleiding	
	5.2. Benigne processen	
	5.3. Maligne processen	
VI	<b>Patiënten van het Zuiderziekenhuis</b>	53
	6.1. Inleiding	
	6.2. Punctaten zonder histologisch onderzoek	
	6.3. Punctaten met histologisch onderzoek	
	6.4. Sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde	
	6.5. Relatie cytologisch onderzoek-chirurgische procedure	
	6.6. Evaluatie van de foutief negatieve punctaten	
	6.7. Evaluatie van de verdachte punctaten	
	6.8. Punctaten van oksellymfklieren	
VII	<b>Patiënten van het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut</b>	84
	7.1. Inleiding	
	7.2. Punctaten met histologisch onderzoek	
	7.3. Evaluatie van de foutief negatieve punctaten	
	7.4. Evaluatie van de verdachte punctaten	
	7.5. Maligne afwijkingen zonder histologisch onderzoek	
	7.6. Benigne afwijkingen zonder histologisch onderzoek	
	7.7. Sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde	
VIII	<b>Discussie</b>	107
	8.1. Inleiding	
	8.2. De ziektebeelden	
	8.3. De punctietechniek	
	8.4. Pap.0; preparaten zonder epitheel	

	8.5.	Wie moet puncteren ?	
	8.6.	Foutief negatieve punctaten	
	8.7.	Foutief positieve en foutief verdachte punctaten	
	8.8.	Verdachte/zeer verdachte punctaten bij carcinomen	
	8.9.	Evaluatie van het cytologisch onderzoek	
	8.10.	De triple diagnostiek	
	8.11.	Slotconclusie en toekomst perspectief	
IX		<b>Samenvatting</b>	160
X		<b>Summary</b>	163
XI		<b>Literatuur</b>	174
XII		<b>Afbeeldingen in kleur</b>	181
		<b>Woorden van dank</b>	203
		<b>Curriculum Vitae</b>	204

## GEBRUIKTE AFKORTINGEN

C	: cyste
f-u	: follow-up
l	: links
m	: man
MGG kleuring	: May Grünwald-Giemsa kleuring
p.a. onderzoek	: histopathologisch onderzoek
palp. –	: fysisch onderzoek geen aanwijzingen voor maligniteit
palp. +	: fysisch onderzoek verdacht of positief voor maligniteit
palp. ?	: uitslag fysisch onderzoek niet bekend
Pap. klasse	: Papanicolaou klasse
Pap. kleuring	: kleuring volgens Papanicolaou
punctie B	: punctie verricht door de cytoloog
punctie A	: punctie verricht door een ander
punctie ?	: niet bekend wie de punctie heeft verricht
r	: rechts
rö –	: mammografie geen aanwijzingen voor maligniteit
rö +	: mammografie verdacht of positief voor maligniteit
rö ?	: mammografie niet verricht of uitslag niet bekend
RRTI	: Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut
S	: solide afwijking
v	: vrouw
ZZH	: Zuiderziekenhuis

*Waar in dit proefschrift wordt geschreven in de vorm van wij en ons moet niet in de eerste plaats aan de pluralis majestatis worden gedacht maar aan de medewerkers van het cytologische laboratorium die zich gezamenlijk met de punctie-cytologie bezig houden.*





## I. INLEIDING EN DOELSTELLING

Mammacarcinoom is de meest voorkomende maligne tumor bij de vrouw in de Westerse landen. Op de ranglijst die het voorkomen van mammacarcinoom in verschillende landen weergeeft blijkt Nederland hoog genoteerd te staan. Niettegenstaande de grote inspanningen om de behandeling te verbeteren is het helaas de laatste 50 jaar niet gelukt tot een betere prognose te komen. Hierbij komt het bijzondere verloop van het mammacarcinoom, waarbij nog na 20 jaar metastasen kunnen optreden, uitgaande van maligne cellen, die al op het moment van de operatie moeten gedissemineerd zijn en tientallen jaren latent maar potent aanwezig blijven. Hierop is de mening gebaseerd dat het mammacarcinoom in veel gevallen reeds ten tijde van de operatie in min of meerdere mate gegeneraliseerd is. Uitgaande van deze gedachtegang wordt gepoogd betere behandelingsresultaten te verkrijgen door adjuvante medicamenteuze therapie, in de hoop hiermee de aanwezige tumorcelembolieën te vernietigen. Omdat het mammacarcinoom uiteraard als een lokale tumor begint en er een relatie bestaat tussen de grootte van de tumor en de kans op lymfogene dan wel haematogene metastasering is het redelijk te veronderstellen dat vroege diagnostiek, dat wil zeggen het opsporen van het carcinoom bij een zo klein mogelijke diameter, een gunstige invloed zal hebben op de prognose. Vroege opsporing tracht men te bereiken door het zelfonderzoek te stimuleren via voorlichting door middel van televisie, radio en tijdschriften en door het opzetten van bevolkingsonderzoek. Beide methoden leiden er toe dat een groot aantal vrouwen, hoofdzakelijk met goedaardige afwijkingen, voor onderzoek komt. Aan de medicus wordt de eis gesteld dit onderzoek snel en efficiënt af te handelen. Snel om de periode van onrust waarin de vrouw begrijpelijkerwijs verkeert zo kort mogelijk te doen duren; efficiënt om de vrouw zo min mogelijk te belasten, een uitslag met de grootst mogelijke zekerheid te geven en de kosten zo laag mogelijk te houden.

De grootste mate van betrouwbaarheid wordt verkregen door middel van histopathologisch onderzoek. De opvatting dat bij iedere lokale afwijking in de mamma een excisiebiopsie is aangewezen, wordt nog steeds door velen gehuldigd. Tegenover de zekerheid die de lokale excisie met histopathologisch onderzoek biedt, staan – als de laesie benigne blijkt te zijn – de nadelen van een achteraf overbodige ingreep, een eventuele ziekenhuisopname, een soms onaesthetisch huidlitteken en misvorming van de borst. Als laatste maar niet onbelangrijkste nadeel dient nog te worden genoemd de littekenvorming in de mamma waardoor de interpretatie van palpatie en mammografie in de noodzakelijke follow-up periode moeilijk kan zijn. Door het vaak recidiverende karakter van benigne afwijkingen wordt de eerste biopsie menigmaal door meerdere gevolgd, waardoor soms patiënten worden gezien bij wie vijf of meer biopsieën zijn verricht. In verband hiermee dient ernstig te worden overwogen of men kan volstaan met de zogenaamde triple diagnostiek, bestaande uit palpatie, mammografie en cytologische punctie. Hierbij is grote ervaring vereist van klinicus, röntgendiagnost en klinische cytoloog. In het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut wordt reeds 20 jaar cytologisch onderzoek van mamma-afwijkingen verricht. De ervaringen hiermee zijn zodanig dat de klinici groot vertrouwen hebben gekregen in de cytologische diagnostiek.

In deze studie wordt nagegaan of dit vertrouwen is gerechtvaardigd, hoe groot de betrouwbaarheid van het cytologische onderzoek is, wat de tekortkomingen zijn, welke fouten er werden gemaakt en of die kunnen worden verbeterd. Naast het cytologische onderzoek van de primaire afwijkingen in de mamma zal ook aandacht worden geschonken aan de diagnostiek van metastasen van andere primaire tumoren in de mamma.

Na een historische inleiding worden de techniek van de cytologische punctie en de cytologi-

sche beelden beschreven. Hierna volgt een uitgebreide analyse van de klinische, cytologische en histopathologische gegevens van patiënten afkomstig uit het Zuiderziekenhuis en het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut. In een samenvattend hoofdstuk worden deze gegevens gecombineerd en van commentaar voorzien.

Nu de eerste resultaten bekend zijn waaruit de indruk naar voren komt dat het bevolkingsonderzoek in Nijmegen en Utrecht tot een daling van de mortaliteit heeft geleid dient de vroege diagnostiek extra aandacht te krijgen. Naar aanleiding hiervan worden nieuwe mogelijkheden voor het cytologische onderzoek beschreven.

## II. HISTORISCHE ONTWIKKELING EN LITERATUUROVERZICHT

In dit hoofdstuk wordt een algemeen overzicht van de literatuur gegeven; in de volgende hoofdstukken worden voor die hoofdstukken relevante gegevens uit de literatuur uitvoerig vermeld.

Aan de cytologische diagnostiek is onlosmakelijk verbonden de naam van de anatoom George N. Papanicolaou en in mindere mate en hoofdzakelijk voor Oost-Europa die van de gynaecoloog Aurel Babes. Dit geldt echter uitsluitend voor de exfoliatieve cytologie; de punctie cytologie heeft een geheel eigen ontwikkeling doorgemaakt. De punctie cytologie is begonnen door klinici. Grunze en Spriggs (1983) geven in hun boek een fraai overzicht van de geschiedenis van de klinische cytologie. Volgens deze auteurs was de Zwitser H. Lebert de eerste die diagnostische puncties van tumoren beschreef in zijn boek "Traité des maladies cancéreuses et des affections curables confondues avec le Cancer" dat in 1851 verscheen. Söderström (1966) merkt op dat cytologische puncties incidenteel verricht zijn vrijwel zolang er spuiten en holle naalden bestaan; waarbij men zich moet realiseren dat de beginners niet altijd met een dunne naald puncteerden hetgeen nu als een vereiste wordt beschouwd voor de aspiratie cytologie.

Diagnostische puncties van huidafwijkingen werden door Hirschfeld in 1912 beschreven in een artikel "Ueber isolierte aleukämische Lymphadenose der Haut".

In een publicatie uit 1917 "Bericht über einige histologisch-mikroskopische und experimentelle Arbeiten bei den bösartigen Geschwülsten" gaat hij uitvoerig op deze methode in:

"Wo es sich um die Feststellung einer Tumordiagnose während des Lebens handelt, benutzen wir vielfach die Probepunktion von Tumoren, die auch schon von anderen Autoren empfohlen wurde, sich aber bisher in der Praxis nicht recht hat durchsetzen können. Es gelingt meist unter Anwendung grosser Kanülen und grösserer etwa 10 ccm fassender gut ziehender Rekordspritzen, auf diese Weise eine genügende Menge Tumormasse zu aspirieren, die teils auf Abstrichpräparaten untersucht wird, teils nach Fixation und Einbettung in der üblichen Weise geschnitten wird. Nicht immer, aber doch sehr häufig, ist es möglich, auf diese Weise eine Diagnose zu stellen. Und es bedeutet diese verhältnismässig schmerzlose Methode einen erheblichen Fortschritt gegenüber der mit dem Messer auszuführenden Probeexzision, vor welcher sich eine grosse Anzahl messerscheuer Patienten fürchtet, und die auch gelegentlich, bei Sarkomen besonders, ein beschleunigtes Wachstum veranlasst. Besonders bei geschlossenen Tumoren, namentlich aber bei Schwellungen von Lymphknoten, ist diese Methode differentialdiagnostisch oft von unschätzbarem Werte."

Hirschfeld gebruikte dus dikke naalden, waarbij van het geaspireerde materiaal uitstrijkjes werden gemaakt maar ook weefselstukjes werden gefixeerd en verwerkt voor histologisch onderzoek. De uitstrijkpreparaten werden gekleurd volgens May-Grünwald Giemsa, hetgeen begrijpelijk is bij de haematologisch georiënteerde Hirschfeld.

Het eerste Nederlandse artikel over diagnostische punctie bij gezwellen verscheen reeds in 1918. Het was van de hand van Deelman, die de methode had overgenomen van Hirschfeld (1917). Deelman beschrijft zijn punctietechniek als volgt:

"Meestal gebruik ik een recordspuit van 10 cm<sup>3</sup> voorzien van een naald, waarvan de middellijn van den buitenomtrek 1 of 1.2 mm is. Dit zijn dus betrekkelijk dunne naalden. Zoals al in het begin is beschreven, wordt dan in het gezwel geprikt en worden onder optrekken van den zuiger schavende bewegingen met de spuit gemaakt. Meestal zuigt men bloederige vloeistof op, waarin kleine weefselflarden drijven. Op een bord spuit ik den inhoud van de spuit in physiologische zoutoplossing uit en let daarbij op, dat niets op den bodem van de spuit blijft hangen, hetgeen gemakkelijk geschiedt. De weefselstukjes, die men op deze wijze verkrijgt, zijn vaak niet grooter dan een speldepunt en worden voorzichtig met een uiterst fijn pincetje in een kopje met 10 pCt formaline verzameld."

Deelman gebruikte deze punctaten, waarvoor betrekkelijk dunne naalden werden gebruikt, dus uitsluitend voor histologisch onderzoek; er werden geen uitstrijkjes van gemaakt. Hij beschrijft een aantal gevallen waarbij helaas geen mammapunctaten zijn. Hier volgt nog een zin uit de conclusie:

"Samenvattende hebben wij in de diagnostische punctie van gezwellen een voor den arts, maar vooral ook voor den patiënt gemakkelijke methode om tot de kennis van den aard van het gezwel te geraken."

Dit artikel werd gepubliceerd vanuit het Antoni van Leeuwenhoekhuis te Amsterdam.

Het puncteren van palpabele tumoren werd voor het eerst systematisch toegepast door Martin en Ellis in het Memorial Hospital in New York. Ze begonnen hiermee in 1926; de eerste publicatie verscheen in 1930. De eenvoudige procedure, snelle diagnostiek en de geringe belasting voor de patiënt werden als belangrijkste voordelen van deze nieuwe methode beschouwd. Het volgende citaat geeft de opvattingen van de auteurs duidelijk weer:

"Indications and Advantages.

The indications for biopsy by needle puncture and aspiration are tumour masses which lie below the surface of normal tissue where surgical exposure is deemed contraindicated for any reason.

The common contraindications to biopsy by surgical exposure may be enumerated as follows: The danger of local or general dissemination of the disease or fungation of tumour tissue through the operative wound, the interference with subsequent therapeutic surgical procedures, the surgical risk (including haemorrhage and infection) in obtaining specimens from certain deep-seated masses, and the lack of justification for any procedure involving physical or mental discomfort or expense to the patient, where the information to be gained may be of doubtful value to the patient or of academic interest only. Biopsy by needle puncture and aspiration has, we believe, none of the abovementioned disadvantages. The danger of local or general dissemination through the minute break in the tumour capsule produced by an 18-gauge needle is comparatively slight. The procedure has not in our experience caused sufficient trauma to modify the clinical setting for any subsequent treatment and the surgical risk is negligible, if sterile precautions are observed. The procedure is accepted without question by the patient as it does not necessitate hospitalization, elaborate preparation, great discomfort, or more than a few minutes of time. It therefore makes possible histological diagnoses, otherwise either unobtainable or unnecessarily deferred."

(Martin and Ellis, 1930)

In 1934 verscheen een tweede artikel van de hand van Martin en Ellis waarin de resultaten van de punctiemethode worden vermeld bij 1405 maligne afwijkingen. Dit betrof lymfklieren, tumoren van het hoofd-hals gebied, van skelet, long, prostaat en 280 mammacarcinomen. Niettegenstaande de voortreffelijke resultaten is de punctiemethode niet populair geworden in de U.S.A.

Martin en Ellis puncteerden met dikke naalden. Hoewel er ook uitstrijkjes werden gemaakt ging het toch hoofdzakelijk om bij de punctie verkregen stukjes weefsel die werden ingesloten om er coupes van te maken.

De echte dunne naaldpunctie, het maken van goede uitstrijkjes en de ontwikkeling van kleurmethoden hebben wij te danken aan haematologisch geïntendeerde internisten, die via het onderzoek van perifeer bloed en beenmergpunctaten begonnen lymfklieren te puncteren en daarna ook andere organen. Belangrijk is in dit verband de publicatie van Mannheim (1931) die duidelijk het verschil tussen zijn methode met de dunne naald en die met de dikke naaldpuncties van Martin en Ellis aangeeft.

Dit blijkt uit de volgende citaten uit de publicatie van Mannheim:

Die Bedeutung der Tumorpunktion für die Tumordiagnose.

''Dass die klinische Diagnose selbst sicht- und fühlbarer Tumoren oft grosse Schwierigkeiten bieten kann, namentlich im Anfangsstadium, ist bekannt. Besonders die Differentialdiagnose zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten, die doch von grösster Wichtigkeit ist, kann sehr schwierig, ja unmöglich sein.

Da wir leider immer noch keine zuverlässige serologische Krebsdiagnose besitzen, und es aus verschiedenen Gründen zweifelhaft erscheint, ob wir überhaupt jemals auf diesem Wege die bösartigen Tumoren werden diagnostizieren können, müssen wir nach anderen Methoden suchen, um die Differentialdiagnose der Tumoren zu stellen. Seit langer Zeit wird zu diesem Zweck die Probeexcision mit nachfolgender mikroskopischer Untersuchung benutzt ..... Die Probepunktion der Tumoren hat vor dem grösseren Eingriff der Probeexcision manche Vorteile. Der Patient wird stets geneigter sein, die so gut wie ganz schmerzlose Punktion bei sich vornehmen zu lassen und dem Eingriff mit dem Messer vorzuziehen. Der Arzt hat es leichter, den Patienten zur Punktion zu überreden, er kann sie sofort ohne grosse Vorbereitungen und Assistenz vornehmen und evtl. sehr schnell die Diagnose stellen. Andererseits muss er mit der Möglichkeit rechnen, dass es überhaupt nicht gelingt, mit der Spritze Material zu aspirieren, wie es bei härteren Tumoren vorkommen kann, oder aber zu wenige bzw. zu wenig charakteristische Elemente zu gewinnen ..... Eine sehr ausführliche Arbeit über unser Thema stammt von Martin und Ellis. Ich erhielt von ihr erst Kenntnis, als meine eigenen Untersuchungen schon im Gange waren. Sie benutzen aber für ihre Punktionen einen sehr starken Troikart und machen in die Haut über dem Tumor vorher eine Incision. Sie bekommen durch Aspiration so viel Tumormaterial heraus, dass sie kleine Bröckel einbetten und schneiden lassen konnten. In ihren Präparaten liegen die Zellen noch ganz im Verbands des Gewebes und so wird die Diagnose sehr sicher und einwandfrei. Ich habe mich die Aufgabe gestellt, zu untersuchen, ob man nicht durch die Punktion von Tumoren mit dünner Nadel, die doch nur ein ganz minimales Trauma setzen, auch diagnostisch verwertbare Resultate erhält.

Die Technik der Punktion ist sehr einfach. Eine ausgekochte 10 ccm Rekordspritze wird 3-4 mal mit Alkohol und Aether durchgespült, um sie einwandfrei zu machen. Dann wird eine gewöhnliche ausgekochte Kanüle von 1 mm Durchmesser aufgesetzt und nochmals mit Alkohol und Aether durchspritzt, um auch die Feuchtigkeit von der Innenwand der Kanüle zu beseitigen. Der Patient wird dann am besten auf einen Operationsstuhl gelagert, wie ihn jeder Arzt besitzt oder evtl. auf einen gewöhnlichen Stuhl gesetzt. Die Palpation ergibt dann an weicher Stelle der Tumor für die Punktion am geeignetsten ist. Man darf, wenn möglich, keine zu harten oder zu weichen Stellen wählen. Die Cutis, die sich über der Stelle befindet, die man für die Punktion ausgesucht hat, wird gejodet. Dann führt man die Kanüle unter leichtem, aber stetigem Druck auf den mit der freien Hand zu fixierenden Tumor zu und führt die Kanüle in den Tumor hinein. Dann begibt sich die freie Hand an den Stempel der Rekordspritze und zieht ihn langsam nach aussen. Bemerkte man nun, dass sich Gewebe im Innern des Kolbens ansammelt, so ist die Punktion beendet. Der Inhalt der Spritze wird auf einen Objektträger ausgespritzt, ausgestrichen und gefärbt ..... Die Färbung, die wir gewöhnlich wählten war eine kombinierte May-Grünwald-Giemsa-Färbung nach Pappenheim ..... Der ganze Prozess vom Einstich in den Tumor bis zur Diagnose des Präparats unter dem Mikroskop, dauert 20 Minuten.''

Na de uiteenzetting over de punctietechniek beschrijft Mannheim nauwkeurig de resultaten bij 43 door hem gepuncteerde tumoren, waarbij 11 mammacarcinomen.

Het boek van P. Lopes Cardozo: *Clinical Cytology using the May-Grünwald-Giemsa stained smear*, dat in 1954 verscheen wordt beschouwd als een mijlpaal in de cytologische literatuur. Het was zeker niet het eerste boek over de punctie cytologie; reeds in 1939 was er een monografie over lymfklierpuncties verschenen (Stahel, 1939). Het is echter wel het eerste boek dat de cytologie van meerdere organen behandelt en een atlas gedeelte bevat. Lopes Cardozo maakt in dit boek duidelijk wat klinische cytologie is, hoe de klinicus bepaalt welke diagnostische ingreep op de eenvoudigste wijze en het snelst tot een diagnose voert en dat dit in een groot aantal gevallen een op de juiste lokatie en met de juiste techniek uitgevoerde cytologische punctie zijn kan. De cytologische criteria van maligniteit worden besproken en de cytologie van verscheidene organen wordt in het atlas gedeelte nader toegelicht. In dit boek worden geen mammapunc-

ties besproken; mammacarcinoom wordt alleen vermeld als metastase in skelet, lymfklieren en pleuravocht.

In het boek van N. Söderström: *Fine needle Aspiration Biopsy*, dat in 1966 verscheen, wordt de mammacytologie wel behandeld. Söderström is evenals Lopes Cardozo internist; ook hij plaatst het cytologische onderzoek in het algemene kader van de klinische diagnostiek. Hij is een opmerkelijk goed waarnemer, hij heeft waarnemingen gedaan die nog steeds van belang zijn voor de cytologische diagnostiek. Söderström heeft geaarzeld voor hij met de mammacytologie begon. Hij was bang dat hij carcinomen zou missen, daarom wilde hij dat de chirurgen al zijn negatieve uitslagen zouden negeren en behandelen alsof er geen cytologisch onderzoek was verricht.

Dit blijkt uit het volgende citaat (Söderström 1966 pag. 109).

"The present author was late in applying cytologic biopsy to the diagnosis of mammary tumors, fearing that with this type of object the risk of missing a cancer diagnosis would be unduly high and the consequences especially serious. I dared attempt it as a routine method only after my surgical colleagues had agreed to regard all negative reports as no reports at all and to manage the patients accordingly. The results proved satisfactory, however, instances of missed cancer were rare, and the principle of wide indications helped to reveal a number of early cancers with clinically trifling findings which might otherwise have remained undetected."

Hughes and Dodds geven in hun *Handbook of Diagnostic Cytology* (1968 pag. 155-156) in de 2 bladzijden die aan mammapuncties worden gewijd een negatief oordeel. De cytologische punctie is wel is waar een eenvoudige methode maar de kans op een foutief negatieve uitslag is groot. Men kan bij de aspiratie de laesie missen, uit een solide tumor zou het moeilijk zijn voldoende tumorcellen te verzamelen en bij een cysteuze tumor zou het punctaat hoofdzakelijk necrotisch materiaal bevatten. Foutief positieve uitslagen komen minder vaak voor, maar macrofagen en ductusepitheel, speciaal van het apocriene type zouden door de onervaren waarnemer voor tumorcellen kunnen worden gehouden. Deze beweringen worden niet bewezen door feiten of getallen.

Op zaterdag 9 april 1960 hield P. Lopes Cardozo te Utrecht voor de Nederlandse Algemene Ziektkundige Vereniging een voordracht over cytologisch onderzoek van de mamma. Behandeld werden de punctietechniek, een schema ter interpretatie van de cytologische beelden en het resultaat bij 110 mammapunctaten. Veertig maal was het cytologisch onderzoek positief, 66 maal negatief en 4 maal verdacht. Er waren geen foutief positieve of foutief negatieve uitslagen. Na biopsie bleken drie van de vier verdachte gevallen benigne te zijn, het vierde was maligne (Lopes Cardozo, 1962). Er was na de voordracht weinig discussie, de gebruikelijke opmerking over het risico van uitzaaiing ten gevolge van de punctie werd gemaakt. Deze voordracht had een mijlpaal kunnen zijn en het begin van de algemene toepassing van de punctie cytologie in Nederland. Het heeft echter niet zo mogen zijn, de tijd was er nog niet rijp voor. De victorie zou niet in Utrecht of Leiden beginnen maar in Stockholm.

Terwijl in de zestiger jaren de patholoog-anatomen in het algemeen de punctie cytologie nog afwezen of negeerden waren er toch in Europa al enkele plaatsen waar grotere aantallen mammapuncties werden verricht. Genoemd kunnen worden Cornillot en Verhaeghe (1955), Mouriquand (1957), Zajdela (1967), allen in Frankrijk, en in Nederland naast Lopes Cardozo de patholoog-anatomen Weyers en Minder in 's-Gravenhage en de internisten Hardy in Apeldoorn en Stofberg (1962) in Deventer.

De uitbouw van de punctie cytologie die uiteindelijk zou leiden tot algemene erkenning als diagnostische methode hebben wij te danken aan 2 Zweden: Sixten Franzén en Joseph Zajicek, twee wat karakter betreft geheel verschillende personen.

Sixten Franzén, clinicus in hart en nieren, begon in Radiumhemmet in Stockholm de punctie

cytologie toe te passen in de trant van Söderström. Met een bijzonder grote vingervaarigheid verrichtte hij de puncties en met bijzonder veel feeling werden de punctaten beoordeeld. Franzén is een practicus; hij kwam er zelf niet toe de resultaten te bewerken en te publiceren, hij kon moeilijk cytologische criteria definiëren.

Joseph Zajicek had een meer theoretische en kritische instelling. Hij heeft het materiaal bewerkt, de betrouwbaarheid vastgesteld, cytologische beelden gedefiniëerd en de belangrijkste rol gespeeld bij het schrijven van een groot aantal publicaties. Hij had ook de tact om de gegevens zo te brengen dat ze geaccepteerd konden worden. Terwijl in feite alle punctaten met de MGG-kleuring werden beoordeeld heeft hij de Papanicolaou kleuring toegevoegd om de punctie cytologie meer acceptabel te maken voor de Amerikaanse cytologen en voor de histopathologen.

In 1967 verscheen de eerste publicatie over punctie cytologie van de mamma (Zajicek, Franzén c.s., 1967) waarin het resultaat van 2200 puncties werd behandeld, gevolgd door een artikel over 3479 puncties in 1968 (Franzén en Zajicek, 1968). Hierna kwamen er nog publicaties over adenofibroom en fibrocysteuze mastopathie (Linsk, Kreuzer, Zajicek, 1972), herbeoordeling van foutief negatieve en verdachte punctaten (Kreuzer en Zajicek, 1972), cytologische typering van mammacarcinomen en de prognostische betekenis hiervan (Wallgren en Zajicek 1976 I en 1976 II).

Het levenswerk van Zajicek is vastgelegd in zijn boek: "Aspiration biopsy cytology", waarvan het eerste deel verscheen in 1974 (organen boven het diaphragma), en het tweede deel in 1979 (organen onder het diaphragma), waarvan hij gelukkig de verschijning nog kon meemaken voor zijn helaas te vroege dood in 1979.

Het blijft een interessante vraag hoe het komt dat de punctiecytologie in Zweden zo'n enorm succes heeft gehad, zodat het lijkt alsof er meer cytopathologie dan histopathologie wordt bedreven. Deze indruk is natuurlijk onjuist omdat er van de meeste cytologisch gediagnostiseerde tumoren uiteindelijk ook een histopathologisch onderzoek plaats vindt.

De explosieve ontwikkeling in Zweden trok uiteraard de aandacht maar werd niet onmiddellijk nagevolgd in de rest van de wereld. De patholoog-anatomen, nog maar kort gewend aan de exfoliatieve cytologie wantrouwden de punctiecytologie. Vooral het feit dat er door middel van cytologisch onderzoek een definitieve diagnose wordt gesteld, was en is nog steeds moeilijk te verdragen. De cytologische punctie techniek, die inmiddels de naam "fine needle aspiration biopsy" had gekregen won terrein, overal op de wereld, zij het geleidelijk. De "57. Tagung der deutschen Gesellschaft für Pathologie", die in 1973 in Karlsruhe werd gehouden en waar één dag geheel aan de punctiecytologie was gewijd, is een goed voorbeeld van de wijze waarop Zajicek en medewerkers de cytologie uitdroegen. Alle prominenten uit Stockholm waren aanwezig en hielden uitstekend gedocumenteerde en met fraaie dia's geïllustreerde voordrachten. Dat deze bijeenkomst niet tevergeefs is geweest en dat de punctiecytologie in Duitsland actief wordt beoefend blijkt onder meer uit een aantal fraai geïllustreerde monografieën. Er verschenen twee boeken over schildklier cytology (Wildmeister, 1977; Droese, 1979), één over prostaat cytologie (Staehler c.s., 1975) en twee boeken over mammacytologie: het boek van Schöndorf, ons inziens het best geïllustreerde boek over mammacytologie dat tot nu toe is verschenen (1977, 1978), en het boek van Kreuzer en Boguoi (1980).

Engeland had al enige cytologische traditie dank zij het werk van Dudgeon en medewerkers, die een uitvoerige studie maakten van deppreparaten en "scrapings" van tumoren, waarover de eerste publicatie verscheen in 1927: "A new method for the rapid microscopical diagnosis of tumours" (Dudgeon en Patrick).

De punctiecytologie werd al vroeg met groot enthousiasme toegepast door de chirurg A.J. Webb (1970) uit Bristol. De laatste jaren is er in Engeland een uitvoerige discussie gaande over de voor- en nadelen van de mammacytologie, hetgeen blijkt uit een aantal artikelen in de Lancet (Gardecki c.s. 1980, Walker-Brash c.s. 1980, Capewell c.s. 1980, Coleman 1980, Trott c.s.

1981, Black 1981, Dixon c.s. 1983). Inmiddels is er in Engeland ook een atlas verschenen: "Colour atlas of breast cytopathology (Grubb, 1981).

In Zwitserland wordt de mammacytologie bedreven o.a. door de internist Pedio (1984) in Zürich en ook door de patholoog Riotton in Geneve.

In Italië wordt de cytologische diagnostiek niet alleen uitgeoefend in een groot centrum als het Instituto Dei Tumori in Milaan, maar ook in een provinciestad als Ferrara waar door Tortora een bevolkingsonderzoek voor het opsporen van cervix- en mammacarcinoom werd opgezet. In dit kader vindt ook de punctie cytologie van de mamma een plaats, terwijl in Ferrara tevens door Nenci pionierswerk is verricht over het aantonen van oestrogeen receptoren door middel van fluorescentie microscopie.

In Ljubljana in Joegoslavië heeft Marya Us-Krasovec een centrum voor cytologische diagnostiek gesticht waar de mammacytologie in Zweedse trant wordt beoefend, terwijl in Zagreb door E. Hauptman, I. Crepinko en anderen de cytologische diagnostiek wordt beoefend vanuit de haematologisch-internistische traditie. Hier is belangrijk werk verricht op het gebied van de schildklier-cytologie terwijl er ook veel enzym-cytochemisch onderzoek is verricht op diverse tumoren.

In Nederland heeft er de laatste jaren een belangrijke uitbreiding van de punctiecytologie plaats gevonden, maar tot algemene toepassing is het toch nog niet gekomen.

Ook in de U.S.A. neemt de belangstelling voor de punctiecytologie toe, Frable heeft zijn eerste ervaringen gepubliceerd in 1976 en in 1983 verscheen zijn boek "Thin-needle aspiration biopsy". Tilde S. Kline propageerde de toepassing van de mammacytologie krachtig ("Needle aspiration of the breast - Why bother?", 1976).

Hoe de punctiecytologie in betekenis is toegenomen kan worden afgeleid uit de plaats die hiervoor werd ingeruimd in het boek "Diagnostic cytology" van Koss. In de eerste druk van 1961 11 bladzijden (mammacytologie 1), in de tweede druk van 1968 25 bladzijden (mammacytologie 5) en in de derde druk van 1979 105 bladzijden, waarvan 21 over de mammacytologie. Een coöperatie tussen een Amerikaan en een Zweed vinden wij in het boek van Linsk en Franzén: "Clinical aspiration cytology". Dit boek geeft klinische cytologie op hoog niveau!

Allerwege is dus de belangstelling voor de punctiecytologie toegenomen, maar toch is nog in geen enkel land de toepassing zo algemeen als in Zweden waar het in een middengroot ziekenhuis niet ongebruikelijk is 5000 cytologische punctaten per jaar te hebben.

In een artikel met de titel "Innovation in medical diagnosis, the Scandinavian curiosity" vraagt Fox (1979) zich af wat hiervan de oorzaak kan zijn. Genoemd worden financiële en juridische argumenten, het ontbreken van een opleiding tot cytopatholoog, het feit dat de patholoog buiten Zweden niet gewend is zijn laboratorium te verlaten om zelf de puncties te doen en de (niet gerechtvaardigde) vrees voor uizaaing. Geen van deze argumenten geven volgens Fox een bevredigende verklaring. Het artikel eindigt met een filosofische beschouwing over het subjectieve van de methode. Onderzoekmethoden die objectieve uitkomsten geven (chemische bepalingen) zouden snel worden geaccepteerd. Voor subjectieve methoden zoals de stethoscoop, mammografie, exfoliatieve cytologie en punctiecytologie zou een aanloop periode nodig zijn van 20 tot 40 jaar of anders gezegd één of twee artsen-generaties.

In een Editorial in Acta Cytologica reageert Koss (1980) op dit artikel van Fox. Hij is het eens met de gedachtegang van Fox maar voegt nog enkele argumenten toe. Terwijl in Amerika ieder ziekenhuis een patholoog-anatoom heeft, zouden er in Europa veel ziekenhuizen zijn zonder pathologisch-anatomisch laboratorium. Deze ziekenhuizen zouden de biopsieën naar een centraal laboratorium (meestal een universiteitslaboratorium) moeten zenden, hetgeen enkele weken vertraging zou kunnen geven. Dit argument kan natuurlijk alleen gelden voor perifere ziekenhuizen waar de klinici cytologie bedrijven. In Zweden is de cytologische diagnostiek inderdaad begonnen door de klinici Söderström en Franzén; de explosieve ontwikkeling heeft echter



plaats gevonden in Stockholm, in Radiumhemmet dat een eigen pathologisch-anatomisch laboratorium heeft!

Een tweede factor die Koss noemt is de veronderstelling dat in Europa minder patholoog-anatomen zijn dan in de U.S.A. Ook dit feit kan niet gelden voor de huidige situatie in Zweden waar de cytologische diagnostiek hoofdzakelijk wordt verricht door cytopathologen, die een opleiding histopathologie hebben gehad. Het derde argument dat wordt genoemd is vermoedelijk belangrijker: de Amerikaanse patholoog-anatomen zijn van mening dat de effectiviteit en betrouwbaarheid van de cytologische methode nog niet voldoende is bewezen. Dan komt ook Koss weer terug op het belangrijke feit dat pathologen in de U.S.A. er niet aan zijn gewend zelf de kliniek in te gaan om puncties te verrichten. Het grote succes van de punctiecytologie berust juist op deze procedure waarbij dezelfde persoon verantwoordelijk is voor het verkrijgen van het materiaal en voor de beoordeling hiervan.

Tot slot van deze beschouwing over de ontwikkeling van de punctiecytologie twee uitspraken van Amerikaanse pathologen.

In 1962 schreef von Haam:

*"As a whole we feel that the cytologic interpretation of the aspiration biopsy represents a very challenging method whose diagnostic value is still greatly underestimated. It is a true frontier of clinical cytology."*

In 1980 stelt Koss het volgende:

*"Nonetheless, it is my deep conviction that the thin needle aspiration biopsy is a procedure whose time has come."*

Inmiddels zijn de Fransen (Zajdela, Mouriquand) rustig verder gegaan, onberoerd door het "Zweedse wonder".

Ook Lopes Cardozo vervolgde zijn eigen weg, tevens kennismemend van de verworvenheden elders. In 1975 verscheen zijn levenswerk de "Atlas of clinical cytology", waarin de gehele diagnostische cytologie rijk geïllustreerd wordt behandeld. In 1982 verscheen van zijn hand een publicatie over mammacytologie waarin zijn visie op de uitvoering van de cytologische punctie en het belang van deze vorm van cytologische diagnostiek wordt uiteengezet.

Over de betekenis van de mammacytologie in combinatie met fysisch onderzoek en mammo-graphie verschenen vanuit de Dr. Daniël den Hoed Kliniek in Rotterdam publicaties van Blonk (1980, 1984) en Meischke c.s. (1983).

### III. DE PATIENTEN EN DE TOEGEPASTE ONDERZOEKMETHODEN

In het cytologische laboratorium van het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut (RRTI) worden jaarlijks ruim 3000 cytologische punctaten beoordeeld, waaronder 600 à 700 mammapunctaten.

Wat betreft de herkomst van deze mammapunctaten kan de volgende indeling worden gemaakt:

- A. Punctaten afkomstig van patiënten ingeschreven in het RRTI. Deze patiënten kunnen direct naar het RRTI zijn verwezen voor diagnostiek en behandeling van een afwijking in de mamma; het kunnen ook patiënten zijn die voor een andere maligne aandoening in behandeling of onder controle zijn, bij wie een afwijking in de mamma wordt gevonden.
- B. Patiënten in het RRTI in behandeling of onder controle voor een mammacarcinoom bij wie een afwijking in de andere mamma wordt gevonden.
- C. Patiënten afkomstig van de chirurgische polikliniek van het Zuiderziekenhuis (ZZH).
- D. Vrouwelijke personeelsleden van de Dr. Daniel den Hoed Kliniek/RRTI kunnen deelnemen aan periodiek mamma-onderzoek. Bij een klein aantal van hen was er een indicatie voor een cytologische punctie.

ad A

Deze groep RRTI patiënten is heterogeen.

1. Onder de patiënten die voor diagnostiek of behandeling naar één van de radiotherapeuten worden verwezen, zijn relatief veel patiënten met grote inoperabele carcinomen.
2. In de jaren 1974 tot 1978 is er een steeds toenemend aantal patiënten dat voor diagnostiek wordt verwezen naar de mammapolikliniek, opgericht door S. den Hoed-Sijtsema, radioloog. Bij deze groep patiënten komen veel kleine afwijkingen en veel benigne afwijkingen voor.
3. In de groep patiënten die in behandeling of onder controle zijn voor een andere maligne aandoening en bij wie een afwijking in de mamma wordt ontdekt, komen naast primaire afwijkingen ook metastasen in de mamma voor van andere tumoren.

Hoewel het grootste deel van de puncties door de cytoloog werd verricht zijn er in groep A toch ook vrij veel puncties uitgevoerd door andere artsen met minder ervaring. Groep A is dus geschikt om na te gaan in hoeverre ervaring in het puncteren het resultaat van het cytologische onderzoek beïnvloedt.

ad B

Patiënten met een mammacarcinoom in de anamnese hebben een verhoogd risico voor een carcinoom in de andere mamma. Dit kan een solitaire afwijking zijn, zowel een nieuwe primaire tumor als een metastase, maar ook onderdeel zijn van een algemene metastasering. In dit laatste geval is de metastase in de tweede mamma van ondergeschikt belang. Dit houdt in dat indien er metastasen bekend zijn in andere organen excisie van een afwijking in de tweede mamma over het algemeen niet nodig wordt geacht en er dus in dergelijke gevallen geen histopathologische diagnose wordt gesteld. Deze groep patiënten is daarom minder geschikt voor bewerking.

ad C

Deze groep geeft een goed beeld van de patiënten met mamma-afwijkingen die voor onderzoek komen in een algemeen ziekenhuis.

ad D

De groep mammapunctaten van personeelsleden is klein; het betreft vrijwel uitsluitend klinisch en cytologisch goedaardige afwijkingen. Aangezien de klinische gegevens van deze groep niet toegankelijk zijn kon er geen bewerking plaatsvinden.

Voor het bewerken van het resultaat van het cytologische onderzoek werd daarom gekozen voor de groepen A en C. Om een voldoende groot aantal patiënten te verkrijgen werden punctaten uit vijf opeenvolgende jaren bewerkt. Bij een groot aantal patiënten is geen histologisch onderzoek verricht. De betrouwbaarheid van het cytologische onderzoek moet bij deze patiënten blijken uit observatie in een controle periode. Arbitrair werd een observatieperiode van twee jaar als voldoende beschouwd om het bestaan van een maligne afwijking zeer onwaarschijnlijk te maken. Dit heeft uiteraard alleen betrekking op de gepuncteerde afwijking en geldt niet voor nieuw optredende laesies. Aangezien in 1981 werd besloten dit onderzoek te gaan verrichten is de vijf-jaars periode 1974 t/m 1978 gekozen.

Dat een periode van twee jaar observatie voldoende is, wordt door de volgende twee punten waarschijnlijk gemaakt.

1. Een groot deel van de patiënten werd langer dan twee jaar tot maximaal zeven jaar geobserveerd. Slechts bij één patiënt is er een carcinoom gevonden, en wel na een follow-up van drie jaar. Dit betrof een man met gynaecomastie bij wie het carcinoom optrad op een andere plaats dan de punctieplaats. Het carcinoom werd gediagnostiseerd door middel van een afwijking op het mammogram, die tevoren niet aanwezig was.
2. Schöndorf c.s. (1978, geciteerd door Kreuzer en Boquoi 1981, pag. 52) controleerden 1558 patiënten met klinisch, röntgenologisch en cytologisch benigne afwijkingen eveneens tot maximaal zeven jaar. In de observatieperiode van zes maanden tot één jaar vonden zij vier kleine carcinomen, later geen enkel carcinoom meer.

De puncties werden verricht met behulp van de "pistol grip" en met dunne naalden met een uitwendige diameter van 0.6 tot 0.8 mm. Het betrof hoofdzakelijk palpabele afwijkingen; slechts sporadisch werden door middel van mammografie zichtbaar gemaakte niet palpabele haarden gepuncteerd.

De punctaten werden gekleurd volgens de May-Grünwald-Giemsa methode; ter vergelijking werd in een aantal gevallen ook de Papanicolaou kleuring toegepast. De techniek van de cytologische punctie en van de kleurmethode wordt besproken in hoofdstuk IV Technieken.

De beoordeling van de preparaten geschiedde volgens criteria beschreven in hoofdstuk V Cytomorfologie. Het cytologische verslag bestond uit een beschrijving van het punctaat, een uitspraak over het goedaardig of kwaadaardig zijn van de afwijking en indien mogelijk ook een meer klassificerende diagnose van de goedaardige of kwaadaardige afwijking. Tevens werd er steeds een Papanicolaou klasse toegevoegd, als uitdrukking van de mate van waarschijnlijkheid van de uitspraak goedaardig of kwaadaardig.

De rapportage en de betekenis van de Papanicolaou klassificatie wordt besproken in hoofdstuk IV Technieken.

Ten behoeve van de bewerking werden alle punctaten gegroepeerd naar Papanicolaou klasse. Per Papanicolaou klasse en per jaar werden de patiënten alfabetisch gerangschikt op naam. Iedere patiënt kreeg een nummer beginnend met nummer I (RRTI) en met 1001 (ZZH). De nummering begint met de eerste patiënten in Papanicolaou klasse 0 in 1974 en eindigt met de laatste patiënten met Papanicolaou klasse V in 1978. Indien er bij een patiënt meerdere afwijkingen werden gepuncteerd is dit aangegeven met een volgnummer 1, 2, etc. Van iedere patiënt resp.

van iedere gepuncteerde afwijking werden voor zover mogelijk de volgende gegevens verzameld:

- Patiëntnummer
- Naam en statusnummer
- Leeftijd en geslacht
- Afwijking gelokaliseerd in linker- of rechter mamma
- Punctie verricht door cytoloog, door anderen of niet bekend
- Bij herhaling aantal malen dat de afwijking werd gepuncteerd
- Solide afwijking of cyste, vastgesteld door middel van punctie
- Fysisch onderzoek: afmeting van de afwijking, circumscripte tumor of plaque, goedaardig of verdacht voor maligniteit
- Mammografie: negatief of verdacht resp. positief voor maligniteit
- Bij carcinomen TNM klassificatie
  
- Gegevens van het histopathologische onderzoek:
  - \* tijdsverloop tussen cytologische punctie en chirurgische ingreep
  - \* histopathologische diagnose
  - \* bij carcinomen diameter van de tumor (TP waarde)
  - \* operatie in 2 tempi of in één tempo met of zonder vriescoupe onderzoek
  - \* status van de okselklieren
  - \* aanwezigheid van tumor in het operatiepreparaat na voorafgaande lokale excisie
  
- Follow-up:
  - \* duur
  - \* gegevens van fysisch onderzoek en mammografie
  - \* ontslag uit de controle resp. wegblijven van de patiënt

De uitkomst van het mammografische, cytologische en histologische onderzoek was schriftelijk vastgelegd en dus goed te bewerken. Wat betreft het cytologische onderzoek dient te worden vermeld dat indien een afwijking meerdere malen werd gepuncteerd de hoogste Papanicolaou klasse als de definitieve beoordeling werd beschouwd.

Bij het mammografische onderzoek werd in overeenstemming met het bevolkingsonderzoek in Nijmegen (Hendriks, 1982) en het DOM project in Utrecht (Rombach 1980, de Waard 1982) voor de bewerking geen onderscheid gemaakt tussen verdacht en zeker positief. Er werd een indeling gemaakt in 2 groepen: negatief en verdacht/positief. In deze laatste groep zijn alle beoordelingen geplaatst van "maligniteit is niet met zekerheid uit te sluiten" tot "zeker maligne".

De bewerking van het fysische onderzoek was minder eenvoudig, omdat de conclusie niet altijd schriftelijk bleek vastgelegd. Vermeldde de status, polikaart of brief een conclusie dan kon die uiteraard zonder meer worden overgenomen. In veel gevallen was er echter geen duidelijke conclusie vermeld en moest achteraf uit de beschrijving van het onderzoek een conclusie worden getrokken. De volgende bevindingen werden als verdacht voor maligniteit beschouwd: fixatie van de tumor aan huid en/of onderlaag, intrekking van de huid, intrekking van de tepel (recent), sanguinolent tepelvocht.

De bevindingen van het onderzoek zijn ook afhankelijk van de onderzoeker: in de Zuiderziekenhuisgroep werd de patient eerst gezien door een arts-assistent, later door een chirurg. Het ligt voor de hand het oordeel van de meest ervaren als het definitieve te beschouwen. Als de chirurg de patiënt ziet beschikt hij echter veelal over de uitslag van mammografie en cytologie en kan hierdoor worden beïnvloed.

In totaal werden 2071 afwijkingen gepuncteerd bij 1711 patiënten. Van de 2071 punctaten ble-

ken er 1483 geschikt voor evaluatie, 610 op grond van histologisch onderzoek en 778 op grond van de follow-up (Tabel I). Bovendien was 95 maal bij inoperabele carcinomen en bij tumormetastasen in de mamma het klinische onderzoek vrijwel bewijzend voor maligniteit. Zes-honderdtwee punctaten kwamen niet in aanmerking omdat er geen follow-up was of omdat de follow-up periode korter was dan twee jaar.

Tabel III-1 MAMMAPUNCTATEN GESCHIKT VOOR EVALUATIE 1974 T/M 1978

	RRTI	ZZH	Totaal
Met histologisch onderzoek:			
maligne	194	141	335
benigne	146	129	275
Zonder histologisch onderzoek:			
klinisch maligne	88	7	95
klinisch benigne f.u. > 2 jr	466	312	778
	<hr/> 894	<hr/> 589	<hr/> 1483

De foutief negatieve en de als verdacht beoordeelde cytologische punctaten werden herbeoordeeld intern door de medewerkers van het cytologische laboratorium (D.I. Blonk, V. Kuenen-Boumeester en M.N. Visser-van Dijk) en extern door Prof.Dr. P. Lopes Cardozo.

De histologische preparaten behorende bij de foutief negatieve en de verdachte cytologische punctaten werden herbeoordeeld door Prof.Dr. R.O. van der Heul en J.G. Somsen, patholoog-anatomen.

Bovendien werden deze cytologische preparaten vergeleken met de histologische coupes (D.I. Blonk, J.G. Somsen).

Door de follow-up periode van twee jaar en doordat de bewerking van deze studie meer tijd heeft gevergd dan oorspronkelijk werd verwacht, ligt de periode die werd bewerkt al weer vrij ver achter ons.

Men kan zich afvragen of het cytologische onderzoek, zowel de punctietechniek als de beoordeling, inmiddels is verbeterd. Om hierover een indruk te verkrijgen werd een onderzoek verricht van de mammapunctaten uit de jaren 1979 t/m 1983, zowel van het RRTI als het ZZH. Dit onderzoek bleef beperkt tot die mammapunctaten waarbij histologisch onderzoek is verricht. Het zijn in totaal 616 punctaten ; 307 van het RRTI en 309 van het Zuiderziekenhuis.

#### **Sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde**

Voor de beoordeling van het resultaat en de betrouwbaarheid van het cytologische onderzoek, het fysische onderzoek, de mammografie en combinaties hiervan worden sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde berekend. De sensitiviteit is het percentage maligne tumoren dat door de betreffende onderzoeksmethode wordt opgespoord. De specificiteit is in zekere zin de tegenhanger van de sensitiviteit. De specificiteit stelt vast in hoeverre de toegepaste onderzoeksmethode in staat is te bepalen wie de ziekte, in dit geval mammacarcinoom, niet hebben. De specificiteit is het percentage negatieve testuitslagen bij degenen die geen carcinoom hebben. De voorspellende waarde van een positieve of negatieve uitslag is het percentage juiste uitslagen van het totale aantal positieve, respectievelijk negatieve uitslagen.

De positieve uitslag van het cytologische onderzoek wordt gegeven in Papanicolaou klasse III, IV en V. Hieruit volgt dat sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde kunnen worden berekend voor Papanicolaou klasse V alleen, voor Pap. IV en V en voor Pap. III, IV en V. Hoewel minder belangrijk zijn er ook in de negatieve cytologische uitslag twee confidence levels ingebouwd: Papanicolaou klasse I en II. Ook in de beoordeling van de mammografie kunnen confidence levels worden ingebouwd. De beoordeling kan variëren van "maligniteit is niet uitgesloten" tot "zeker maligne" (Manoliu c.s., 1977). Aangezien dit bij de beoordeling van de mammogrammen van onze patiënten niet consequent is gedaan, worden alle beoordelingen van verdacht tot zeker positief samengevoegd en als positief voor maligniteit beschouwd.

Voor de berekening van de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde kan men gebruik maken van de onderstaande matrix.

Testresultaat	Maligne tumor aanwezig		Totaal
	ja	nee	
Positief	a	b	a + b
Negatief	c	d	c + d
Totaal	a + c	b + d	a + b + c + d
Sensitiviteit	$\frac{a}{a + c} \times 100$		
Specificiteit	$\frac{d}{b + d} \times 100$		
Voorspellende waarde van de positieve test	$\frac{a}{a + b} \times 100$		
Voorspellende waarde van de negatieve test	$\frac{d}{c + d} \times 100$		

Om de gevoeligheid en specificiteit van een test te kunnen vaststellen dient met zekerheid te kunnen worden bepaald of de betreffende ziekte, in dit geval de maligne tumor, wel of niet aanwezig is. Deze "gouden standaard" is voor 610 punctaten het histologische onderzoek, voor 95 inoperabele carcinomen en tumormetastasen in de mamma het klinische onderzoek, en voor de rest de follow-up periode van twee tot zeven jaar, waarin klinisch geen maligniteit werd vastgesteld (778 punctaten).

Voor de berekening van sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde moet men uitgaan van een goed omschreven doelgroep (van der Helm c.s., 1979; Hendriks, 1982; Rümke, 1983). De doelgroep in dit onderzoek bestaat uit patiënten met klachten over de mammae bij wie een min of meer omschreven tumor palpabel was en waarbij de cytologische punctie werd verricht onafhankelijk van de uitkomst van fysisch onderzoek en mammografie. Bovendien een klein aantal patiënten zonder palpabele afwijking, waarbij de mammografie verdacht of positief was voor maligniteit.

De voorspellende waarde is afhankelijk van de prevalentie. De prevalentie van maligne tumoren bedraagt in de onderzochte groep 29% (voor histologisch bevestigde en klinisch maligne tumoren). De uitkomst van de berekening van de voorspellende waarde wordt mogelijk enigszins beïnvloed door het vrij grote aantal van 602 gepuncteerde laesies die moesten afvallen omdat er onvoldoende follow-up gegevens waren.

## IV. TECHNIEKEN

### 4.1. De cytologische punctie

Uitgangspunt voor de cytologische punctie is het gebruik van een dunne naald, waarbij als grens is gesteld een maximale uitwendige diameter van 1 mm. Als routine wordt een naald gebruikt met een uitwendige diameter van 0,6 mm die 25 mm lang is (23 gauge x 1 inch). Als deze naald te kort is moeten langere naalden worden gebruikt die noodgedwongen ook dikker zijn bijvoorbeeld 0,7x38 mm (22x1½), 0,8x38 mm (21x1½) of 0,8x50 mm (21x2).

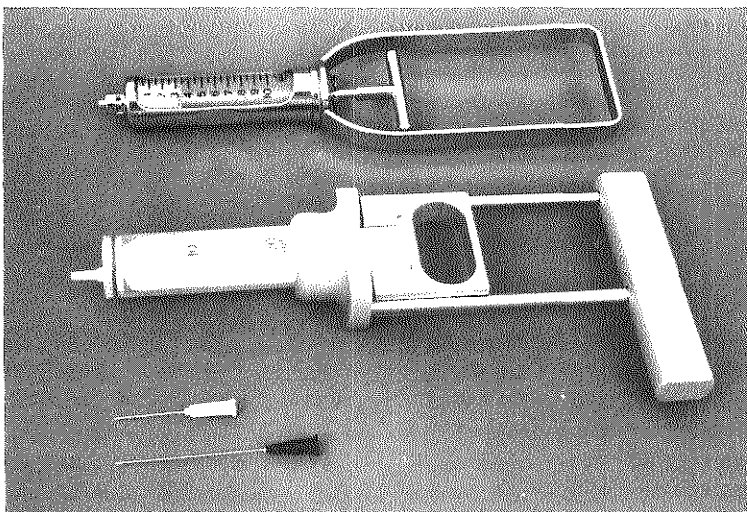
Waarom een zo dunne naald?

- Omdat er door een dunne naald minstens evenveel cellen worden opgezogen als door een dikkere.
- Omdat de ingreep met een dunnere naald kleiner en minder pijnlijk is, reeds te beginnen met het insteken van de naald in de huid.
- Omdat punctie met een dunne naald minder traumatiserend is, vooral ook omdat de naald in verschillende richtingen in de tumor wordt bewogen.
- Omdat in verband hiermee de kans op een haematoom geringer is.
- Omdat er na punctie met een dunne naald vrijwel nooit entmetastasen optreden, terwijl dit bij punctie met een dikke naald wel voorkomt, hoewel ook dit gelukkig zeldzaam is (zie pag. 32).

Voor de punctie worden tegenwoordig wegwerpnaalden gebruikt. Tegenover het nadeel van verspilling van materiaal staat het voordeel dat deze naalden die slechts éénmaal worden gebruikt altijd scherp zijn, hoewel er een enkele keer een mislukt product zonder geslepen punt wordt aangetroffen.

Het vacuum dat nodig is om de cellen te aspireren wordt verkregen door middel van een spuit.

Voor alle door ons verrichte puncties werd gebruik gemaakt van een spuit met een handgreep, die oorspronkelijk door Franzén werd ontwikkeld (Franzén c.s., 1960). Door de handgreep is het mogelijk met één hand de spuit vast te houden en de zuiger terug te trekken. De andere hand is daardoor volledig en doorlopend beschikbaar voor de fixatie van de te punteren weerstand. De



*Afb. 1  
De oorspronkelijke spuit van Franzén en de "pistol grip" met een 20 ml. wegwerpspuit en twee naalden met een uitwendige diameter van 0,6 en 0,8 mm.*



oorspronkelijke spuit van Franzén werd naar een ontwerp van Stormby vervangen door een handgreep de zogenaamde pistolgrip waarin wegwerpspuiten passen. De pistolgrip is in twee formaten verkrijgbaar, voor 10 en 20 ml spuiten (merk Cameco, Enebyberg, Zweden) (Afb. 1).

#### 4.1.1. De uitvoering van de punctie

De punctie wordt door ons als regel verricht bij de liggende patiënt. Alleen als de afwijking beter palpabel is in zittende houding wordt de punctie verricht bij de zittende patiënt. De juiste punctieplaats wordt bepaald na zorgvuldige palpatie, zonodig in vergelijking met het mammogram. Als er twijfel bestaat over de plaats van de te punteren afwijking wordt de verwijzende klinicus om advies gevraagd. Bij patiënten met mastopathie zijn de afwijkingen soms niet constant aanwezig en daardoor in bepaalde perioden moeilijk palpabel. Er zijn cyclische veranderingen met toename van pijn en zwelling pre-menstrueel. Het is daarom niet ongebruikelijk dat een afwijking die bij het eerste polikliniek onderzoek duidelijk te palperen was enkele dagen later als de patiënt voor de cytologische punctie komt veel minder duidelijk is waar te nemen. De mammografie dient verricht te zijn vóór de cytologische punctie, omdat een eventueel haematoom het röntgenologische beeld zou kunnen storen. Een haematoom heeft op het mammogram een onscherpe begrenzing en kan daardoor als verdacht voor maligniteit worden beoordeeld. Sickles, Klein c.s. toonden aan dat dit voor kan komen bij punctie van solide laesies als de mammografie binnen 2 weken na de cytologische punctie wordt verricht (Klein c.s. 1982, Sickles c.s. 1983).

De cytologische punctie van de mamma is een eenvoudige ingreep, te vergelijken met een venapunctie. Er worden geen steriele handschoenen gebruikt en evenmin steriele doeken om de omgeving af te dekken. Voor desinfectie van de huid wordt alcohol gebruikt of chloor-hexidine. Lokale anaesthesie is niet nodig omdat het inspuiten van het anaestheticum als ingreep ongeveer te vergelijken is met de cytologische punctie zelf. Bovendien is door het infiltreren van de subcutis met het lokale anaestheticum de tumor soms moeilijker palpabel.

Eén hand fixeert de te punteren knobbel, de andere hand voert de pistolgrip (Afb. 2). De punctie



*Afb. 2  
De uitvoering van de cytologische punctie. De ene hand aan de pistol grip, de andere fixeert de te punteren laesie.*

gebeurt voorzichtig en geleidelijk. Eerst wordt de huid doorboord daarna de subcutis dan het mammaweefsel met de afwijking. Cytologisch punteren is palperen en omdat de fixerende hand ook mee doet een bimanueel onderzoek. Men bepaalt de consistentie van de afwijking, voelt en hoort soms zelfs de fibrose en let ondertussen op pijnreacties. Als de naaldpunt het doel

heeft bereikt wordt de zuiger teruggetrokken. Hierna wordt de naald enkele malen in verschillende richtingen heen en weer bewogen om zodoende celmateriaal uit verschillende gebieden van de afwijking te verzamelen. Dan heft men het vacuüm in de spuit geheel of bijna geheel op door de zuiger voorzichtig terug te laten gaan (niet terug duwen!). Nu wordt de naald teruggetrokken. Bij de cytologische punctie dient altijd assistentie aanwezig te zijn om direct na terugtrekken van de naald met een wat of een gaas enige tijd op de punctieplaats te drukken om het ontstaan van een haematoom zoveel mogelijk te voorkomen. Assistentie is noodzakelijk: men kan de patiënt niet zelf laten duwen; ze kan dit niet overzien, de vinger komt op de verkeerde plaats. In het algemeen wordt om de kans voldoende celmateriaal te verkrijgen te vergroten een solide laesie tweemaal en soms driemaal gepuncteerd. De ervaren cytoloog kan aan de hand van het macroscopisch aspect van de uitstrijkjes meestal vaststellen of er voldoende materiaal is verkregen.

In ziekenhuizen waar zelden cytologische puncties worden verricht is soms geen pistolgrip en geen remspuit aanwezig. Een cytologische punctie wordt dan met een gewone spuit verricht. Het is ons inziens echter niet goed mogelijk met één hand krampachtig de zuiger van de spuit teruggetrokken te houden en tegelijkertijd subtiel de naald te bewegen. Een cytologische punctie met een gewone spuit is daarom sterk af te raden.

#### 4.1.2. **Andere punctiemethoden**

1. Voor de introductie van de Franzén-spuit werden door ons cytologische puncties verricht met de zogenaamde rem- of vacuümspuit. Dit is een 10 of 20 ml spuit met een lamel aan de zuigerstang en een van voren afgeplatte zuiger. Draait men de teruggetrokken zuiger  $\pm 90^\circ$  dan wordt de zuiger in vacuümstand gefixeerd. Het grote nadeel van deze spuit is dat er voor het terugtrekken van de zuiger twee handen nodig zijn: één om de spuit vast te houden en één om de zuiger terug te trekken. De tweede hand moet dus de te punteren afwijking even loslaten, hetgeen bezwaarlijk is bij mobiele tumoren. Dit wordt voorkomen als er een "derde hand" aanwezig is van een assistent. Na de introductie van Franzén-spuit en pistolgrip is de oude vacuümspuit incidenteel in gebruik gebleven. Volgens Lopes Cardozo zou de vacuümspuit beter zijn omdat deze kleiner en lichter is dan de Franzén-spuit met pistolgrip en daardoor beter en subtieler te richten. De "sturende hand" is dicht bij de laesie en zou minder gespannen zijn omdat het niet nodig is de onderdruk te handhaven. Het is inderdaad mogelijk dat in de gevoelige handen van Lopes Cardozo met de vacuümspuit superieure puncties kunnen worden verricht; aangezien echter de pistolgrip veel eenvoudiger is te hanteren verdient het gebruik van deze laatste ons inziens in het algemeen gesproken de voorkeur.

Webb (1969) past de methode van Lopes Cardozo toe, echter met een 20 ml wegwerpspuit, die door een eenvoudige ingreep tot remspuit wordt gemaakt. Dit gebeurt door een kleine opening in de zuigerstang te boren, nadat de zuiger voor ongeveer drievierde van het totale traject is teruggetrokken. Tijdens de punctie kan de zuiger in vacuümstand worden gefixeerd door middel van een koperen pen een naald of een paperclip, die door deze opening worden gebracht.

2. Zajdela uit de Fondation Curie - Institut du Radium te Parijs gebruikt wel een normale spuit zonder handgreep of rem aan de zuiger. Hij beveelt een glazen spuit (10 cc) aan in plaats van een wegwerpspuit omdat met een wegwerpspuit het vacuüm te groot zou zijn, waardoor veel cellen worden beschadigd. De techniek is als volgt (Zajdela c.s., 1975): De punctie wordt uitgevoerd met een glazen spuit en naalden van 0,7 en 0,9 mm uitwendige diameter, de laatsten bij fibrose. Tussen twee vingers wordt de tumor gefixeerd, de naald wordt met een snelle beweging ingebracht. Men maakt een vacuüm door de zuiger vijf tot zevenmaal krachtig doch langzaam terug te trekken. Voor men de naald terugtrekt is het vacuüm in de spuit opgeheven. Het uitspuiten van het punctaat gebeurt op de normale wijze. Er wordt altijd een tweede punctie verricht op een andere plaats in de tumor. Bij deze methode wordt de naald dus snel ingebracht en niet

verplaatst tijdens de aspiratie. Het "palperen" met de naald en het bewegen van de naald in verschillende richtingen om cellen uit verschillende gebieden van de tumor te verzamelen vindt bij de techniek van Zajdela dus niet plaats.

Ook T.S. Kline (Kline c.s., 1979) beveelt de cytologische punctie aan met gewone spuiten; zij past bovendien plaatselijke anaesthesie toe. Voor de punctie wordt een 18-22 gauge, 1½ inch wegwerpnaald op een 3-10 ml spuit gebruikt. Nadat de zuiger is teruggetrokken, wordt de naald in verschillende vlakken sterk geroteerd.

3. Zajdela in Parijs en S.J. Liem in Nederland passen een punctietechniek toe waarbij eerst de "losse" naald wordt ingebracht. Pas als de naald ter plaatse is wordt de spuit al of niet met pistolgrip erop geplaatst. Door de naald zonder spuit in de hand te nemen zou er een subtielere punctie mogelijk zijn, waarbij kleine weerstanden beter zijn te voelen.

4. Een methode waarbij in het geheel geen spuit wordt gebruikt is eveneens afkomstig uit de Fondation Curie te Parijs. Nadat de naald is ingebracht zou er zonder aspiratie alleen door capillaire werking weefselvocht met cellen in de naald komen.

#### 4.1.3. **De punctie van niet palpabele afwijkingen**

Bij de beschrijving van de punctietechniek werd uitgegaan van de aanwezigheid van een palpabele afwijking in de mamma. Als er geen abnormale weerstand palpabel is en alleen op het mammogram een afwijking zichtbaar is bestaan de volgende mogelijkheden om toch een doelgerichte cytologische punctie te verrichten:

1. De mamma wordt in dezelfde positie gehouden als tijdens de mammografie. Men bestudeert nauwkeurig het mammogram en probeert zo de plaats van de afwijking in de mamma vast te stellen. Op deze plaats wordt gepuncteerd, waarbij men door de naald in verschillende richtingen te bewegen een gebied met een vastere consistentie tracht te vinden. Deze methode werd in het RRTI toegepast in de periode 1974-1978.

2. Mühlow (1974) heeft een eenvoudig apparaat voor lokalisatie beschreven bestaande uit een plexiglasplaat met een groot aantal ronde gaten erin. Deze plaat wordt als compressieplaat met de mamma mee gefotografeerd. Op de foto ziet men de ronde openingen in het plexiglas tegelijk met de mamma afgebeeld. Op eenvoudige wijze kan worden uitgeteld met welke opening in de plexiglasplaat de afwijking in de mamma samenvalt. De patiënt blijft aan het röntgentoestel zitten met de mamma gecompriëerd; de cytologische punctie wordt verricht door het betreffende gat van de plaat. Dit is alleen een twee-dimensionale plaatsbepaling. Tijdens de punctie van de gecompriëerde mamma wordt de derde dimensie toegevoegd; men kan gemakkelijk voelen wanneer de naald de klierschijf binnengaat en door de compressie behoeft de naald slechts over een beperkt traject heen en weer bewogen te worden om het doel te treffen. Een overeenkomstig apparaat is ook door Brezina (1975) beschreven. Voss (1982) heeft deze methode nog geperfectioneerd. Hij voert de punctie uit door de plaat met gaten, niet loodrecht op het huidoppervlak maar nauwkeurig in de richting van de afbeeldende röntgenstraal, waardoor een betere lokalisatie mogelijk is.

Nadeel van deze methode zou zijn dat door de absorptie-eigenschappen van plexiglas en door scatter de kwaliteit van de foto minder goed is. Novak (1979) heeft een toestel beschreven waarmee bij de mammografie coördinaten worden meegefotografeerd. Met behulp van deze coördinaten wordt de positie van de afwijking bepaald en op het toestel ingesteld, waarna met een lichtbundel de punctieplaats op de huid wordt aangegeven.

3. Holmgren c.s. (1977) hebben een gecompliceerd apparaat ontworpen voor stereotaxische

puncties van niet palpabele mamma-afwijkingen. Door middel van stereoradiografie kunnen coördinaten worden berekend. Hierdoor is het mogelijk een gerichte punctie te doen, waarvoor de door Nordenström ontworpen schroeinaald wordt gebruikt. Nordenström c.s. (1977) publiceerden de eerste resultaten bij 23 patiënten. Bij 18 patiënten werd bij het cytologische onderzoek een benigne afwijking gevonden; de pathologisch-anatomische diagnose was 17 maal fibrocysteuze mastopathie en éénmaal adenofibroom. In 5 gevallen was de uitslag van de cytologische punctie carcinoom; dit werd in alle gevallen bevestigd door het eropvolgende histologische onderzoek.

4. De laatste jaren wordt ook echografie voor het mamma-onderzoek gebruikt. Als met behulp hiervan een pathologisch veranderd gebied in de mamma kan worden gelokaliseerd is een gerichte punctie op deze plaats eenvoudig uit te voeren. In het RRTI wordt voor de diagnostiek van mamma-afwijkingen meer en meer gebruik gemaakt van dit veelbelovende echo-onderzoek.

#### 4.2. **Het vervaardigen van de uitstrijkpreparaten**

Benodigd zijn schone vetvrije objectglaasjes met een gematteerde rand waarop naam, statusnummer, etc. kunnen worden vermeld. De glaasjes moeten met potlood worden beschreven, ballpoint inkt lost tijdens het kleuren op in de alcohol. Als de punctie wordt uitgevoerd zoals boven beschreven, met opheffen van het vacuüm voor het terugtrekken van de naald, dan bevindt het punctaat zich alleen in de naald en in de conus van de spuit, tenzij er een grotere kwantiteit bijvoorbeeld cystevocht is geaspireerd. De naald wordt nu van de spuit genomen, de zuiger teruggetrokken en de naald weer op de spuit geplaatst. Het punctaat wordt uitgespoten op één of meer objectglaasjes. Afnemen van de naald, terugtrekken van de zuiger en krachtig uitspuiten worden enkele malen herhaald om het punctaat zoveel mogelijk te benutten. Het uitgespoten punctaat wordt nu uitgestreken met een tweede objectglaasje dat onder een kleine hoek op het eerste wordt geplaatst. Eventuele weefselfragmenten worden hierbij geplet. Dit uitstrijken moet met voorzichtigheid gebeuren om de cellen niet te beschadigen. Hiervoor is ervaring nodig, die het snelst wordt verkregen als degene die de puncties doet en de uitstrijkjes maakt zelf ook de (eventueel droevige) resultaten van zijn uitstrijken onder het microscoop ziet.

De uitstrijkjes worden als routine gekleurd volgens May-Grünwald Giemsa, ze behoeven dus niet nat gefixeerd te worden, men kan ze gewoon aan de lucht laten drogen. Indien de Papanicolaou of haematoxyline-eosine kleuring wordt gebruikt moeten de uitstrijkjes onmiddellijk, vóór ze droog zijn worden gefixeerd bijvoorbeeld door ze te plaatsen in alcohol 96%. De uitstrijkjes van punctaten drogen snel, sneller dan de slijmbevattende cervix-uitstrijk preparaten. Ze moeten dus zeer snel in de alcohol worden geplaatst. Potjes met alcohol moeten klaar staan voor men met de punctie begint. De fixatie kan ook gebeuren met behulp van een spray.

Cystevocht wordt in een buis naar het laboratorium gestuurd; er is geen toevoeging van een anticoagulans nodig tenzij het vocht veel bloed bevat, hetgeen een grote uitzondering is.

Het punctaat kan alleen vet bevatten. Bij het uitspuiten lijkt er dan vrij veel materiaal aanwezig, bij het uitstrijken blijft hiervan niets over: een enkel stroma flardje en het vet dat als een heldere kleurloze olielaag het glaasje bedekt.

Veel punctaten bevatten bloed. Er is een klein verschil in kleur en dichtheid waarneembaar tussen uitstrijken die alleen bloed bevatten en die bloed bevatten gemengd met andere cellen. Bij fibrocysteuze mastopathie kan het punctaat uit enkele druppels vocht bestaan. Bij het uitstrijken kan men ook macroscopisch de veldenepitheel zien. Bij sterke fibrose wordt er uiteraard weinig celmateriaal verkregen. Soms is de fibrose zo sterk dat de naald erop krom buigt. Merkwaardigerwijs is een dergelijke nogal geweldadige punctie meestal weinig pijnlijk.

Ook al wordt er bij de punctie van een adenofibroom bij een jonge vrouw macroscopisch slechts weinig materiaal verkregen, toch zal het preparaat bij het microscopische onderzoek in deze gevallen meestal veel en grote velden epitheel bevatten.

Bij een solide groeiend carcinoom wordt veel materiaal verkregen. Bij het uitstrijken blijven de cellen hoofdzakelijk in celverbanden liggen, waardoor het preparaat er macroscopisch klonterig uitziet. Men kan hierdoor aan het macroscopische aspect veelal reeds vaststellen dat het om een carcinoom gaat. Er zijn echter ook carcinomen waarin de cellen weinig samenhang bezitten; de tumorcellen liggen dan in de uitstrijk geïsoleerd en de uitstrijk is glad. Mastitis carcinomatosa is een probleem voor de cytoloog. In de door oedeem gezwollen mamma is geen omschreven tumor palpabel: een "blinde" punctie levert soms alleen oedeemvocht op waarin weinig of geen cellen aanwezig zijn.

Voor het correct uitstrijken van punctaten is een bepaalde feeling nodig, het op juiste wijze "omgaan met cellen" wordt alleen door ervaring geleerd. Het is jammer als na een geslaagde punctie beoordeling van het punctaat onmogelijk blijkt te zijn omdat alle cellen kapot zijn gestreken of de uitstrijk te dik is. Om dit te voorkomen zijn er cytopathologen die klinici een celsuspensie laten maken van het punctaat in plaats van uitstrijkjes. Deze procedure heeft niet alleen het voordeel dat de cellen intact blijven maar door het spoelen van de spuit met de suspensie vloeistof wordt ook het gehele punctaat benut; er blijft geen celmateriaal in de spuit achter. Bovendien kan men in het laboratorium celmateriaal in reserve houden voor het verrichten van bijzondere kleuringen, etc.

In Nederland bestaan twee methoden voor de suspensietechniek, uitgaande van de laboratoria voor cytopathologie te Nijmegen en te Delft. Bij de Nijmeegse methode (G.P. Vooys) bestaat de suspensievloeistof uit alcohol 50% waaraan carbowax is toegevoegd (20 ml gesmolten poly-aethyleen glycolium 1500 in 1 l alcohol 50%). Als het punctaat in deze vloeistof wordt uitgespoten zijn de cellen onmiddellijk gefixeerd; de celsuspensie kan zonder haast naar het laboratorium worden verzonden.

Bij de Delftse methode (Boon c.s., 1980) bestaat de suspensievloeistof uit "minimum essential medium" (MEM) waaraan 6% kalfserum en 1% glutamine is toegevoegd en de volgende antibiotica: penicilline 200 U/ml, streptomycine 200 U/ml en amphotericine B 0,5 mg/ml. Het suspensiemedium moet bij -20° worden bewaard. Aangezien er geen fixeermiddel is toegevoegd zijn de cellen in dit medium beperkt houdbaar, waarbij als eis is gesteld minimaal 2x24 uur. Van de celsuspensie worden cyto-centrifuge preparaten gemaakt. Aangezien de cellen niet zijn gefixeerd, kunnen naast MGG en Papanicolaou-kleuring speciale kleurtechnieken (enzymcytochemie, immunofluorescentie, peroxydase en electronenmicroscopie) met de daarbij behorende specifieke fixatiemethoden worden verricht.

#### 4.3. **Kleurtechnieken**

Doordat de punctiecytologie in eerste instantie werd bedreven door klinici, uitgaande van de haematologie wordt voor de punctaten meestal de May-Grünwald Giemsa of de Giemsa-kleuring toegepast. Grote voordelen van deze methoden zijn de gemakkelijke fixatie en de eenvoud van de kleurmethode, waarbij niet een grote serie bakjes nodig is zoals bij de Papanicolaou-kleuring. De MGG-kleuring is bovendien sneller en goedkoper. De MGG-kleuring geeft een fraai en scherp beeld zowel van de kern als van het cytoplasma. In de paars gekleurde kernen zijn de nucleoli in een contrasterend blauw te zien. De MGG-kleuring toont ook details in het cytoplasma zoals basofilie en korreling. Voor het verkrijgen van fraaie MGG-kleuring mogen de preparaten niet te dik zijn, met name mag er niet te veel eiwit over de cellen liggen. Snel drogen van de preparaten is belangrijk. Daarom moet men bij punctaten die sereus vocht bevatten dit vocht laten afvloeien door de uitstrijkjes schuin te plaatsen; de cellen "bezinken" snel en blijven op de glaasjes achter.

Tengevolge van de "natte" fixatie zijn de cellen in de Papanicolaoukleuring kleiner dan in de MGG-kleuring. De Papanicolaou-preparaten zijn bovendien dikker en daardoor moeilijker te fotograferen. Het verschil tussen een cel in de Giemsa en Papanicolaou-kleuring kan goed worden

vergeleken met het verschil tussen een spiegelei en een gekookt ei, waarbij de dooier de kern voorstelt en het eiwit het cytoplasma.

Voor patholoog-anatomen, gewend aan de meer open kernstructuur van de haematoxylinekleuringen is de Giemsa-kleuring moeilijk te interpreteren. Daarom wordt door de patholoog-anatomen veelal de voorkeur gegeven aan de Papanicolaou-kleuring, waarbij uiteraard de snelle natte fixatie zeer belangrijk is. Wenst men de overeenkomst in cel-kern karakter tussen histologische coupe en cytologische uitstrijk zo groot mogelijk te doen zijn dan kan ook een haematoxyline-eosine kleuring op het nat gefixeerde preparaat worden gedaan. Voordeel van de Papanicolaou boven de HE-kleuring is de betere aankleuring van het cytoplasma. Uiteraard kunnen naast de routine kleurmethode ook specifieke kleuringen worden verricht zoals PAS-kleuring en slijmkleuringen.

In het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut wordt op punctaten uit solide tumoren als routine de MGG-kleuring gedaan; alleen als er voldoende materiaal is verkregen wordt incidenteel ook een uitstrijk nat gefixeerd voor de Papanicolaou-kleuring. Sedimenten van cystevochten worden als routine zowel met MGG als Papanicolaou gekleurd.

#### 4.4. **Rapportage**

Een cytologisch verslag dient een beschrijving te bevatten van de in het punctaat aanwezige cellen en van eventueel aanwezige niet-cellulaire elementen. Deze beschrijving leidt tot een conclusie waarin tenminste een uitspraak moet worden gedaan over goedaardigheid, kwaadaardigheid en als tussenvorm verdacht voor maligniteit. Zo mogelijk moet er echter een diagnose worden gesteld, passend in het schema van de histopathologische diagnostiek. Dit laatste is echter helaas niet altijd mogelijk op uitsluitend cytologische gronden. Als het punctaat bijvoorbeeld velden benigne mamma-epitheel bevat en naaktkernige cellen (bipolaire kernen) kan de gepuncteerde afwijking zowel adenofibroom zijn als fibrocysteuze mastopathie. De aanwezigheid van macrofagen pleit voor mastopathie; de aanwezigheid van stroma pleit voor adenofibroom, zekerheid geeft dit echter niet. Hier zijn klinische gegevens onmisbaar. Het beschreven cytologische beeld gecombineerd met een losliggend, duidelijk omschreven tumortje maakt de diagnose adenofibroom vrijwel zeker, terwijl de combinatie van bovenbeschreven celbeeld met een diffuus proces in de mamma sterk voor mastopathie pleit.

Hoe belangrijk klinische gegevens zijn illustreert het volgende voorbeeld:

Een punctaat bevat alleen vetweefsel; er is geen mamma-epitheel aanwezig. Indien gepuncteerd werd door iemand met weinig ervaring is de punctie vermoedelijk mislukt. Had de puncteur voldoende ervaring en bleek er bij de punctie sterke fibrose te bestaan dan is er vermoedelijk sprake van fibrocysteuze mastopathie. De punctie is dan niet mislukt; het punctaat is als benigne te beschouwen. Was er bij palpatie een omschreven wat kwabbig aanvoelende weerstand dan is de meest waarschijnlijke diagnose lipoom.

In het cytologische laboratorium van het RRTI krijgen de punctaten behalve de beschrijvende diagnose ook een gradering in de vorm van de Papanicolaou klassificatie. Deze klassificatie is voor intern gebruik, voor degenen die de betekenis goed kennen gemakkelijk en praktisch. Door het gebruik in de gynaecologische cytologie, waarbij Papanicolaou klasse III en IV worden gegeven aan cervicale intra-epitheliale neoplasie (dysplasie en carcinoma in situ) en alleen Pap. klasse V een aanduiding is voor een invasief carcinoom, is de oorspronkelijke betekenis van de Papanicolaou klassificatie min of meer verloren gegaan. Deze is door Papanicolaou zelf in zijn beroemde atlas als volgt beschreven (Papanicolaou, 1954):

#### **"Classification of cytologic findings**

Smears cannot always be judged as positive or negative. There are cases in which cytologic findings are inconclusive. A classification taking into consideration the relatively large group of questionable smear findings is therefore necessary. In certain laboratories, results are re-

ported as positive, suspicious or negative. However, a subdivision of both positive and negative groups into two subgroups appeared to us desirable and constitutes the basis of our present classification.

One may often experience great difficulty in classifying cells which deviate from the normal type but show no malignant characteristics. Cells with such atypical features as are sometimes seen among the transitional cells of the renal pelvis and the ciliated cells of the lung or in chronic inflammatory conditions and parasitic infestations, as well as cells exfoliating from papillomas and other benign tumors, belong to this category.

Their structure is essentially negative for malignancy, yet they cannot properly be included in the group of normal cells. An intermediate class between the entirely normal and the suspicious groups appears thus to be necessary. A similar need for subdivision exists in the positive group. There are instances in which the results are of an overwhelmingly positive character, leaving no doubt as to their final interpretation.

On the other hand, there are cases in which there is strong but not fully convincing evidence of malignancy. To report such cases as definitely positive would not be justified in view of the fact that a positive smear report is often the determining factor in the decision for major surgery. Therefore it is essential to distinguish between results of a definitely conclusive character and those which carry with them an element of doubt.

These considerations led us to the acceptance of the following system of classification for cytologic findings, consisting of five groups:

- Class I - Absence of atypical or abnormal cells.
- Class II - Atypical cytology but no evidence of malignancy.
- Class III - Cytology suggestive of, but not conclusive for, malignancy.
- Class IV - Cytology strongly suggestive of malignancy.
- Class V - Cytology conclusive for malignancy.

Regarding the interpretation of the various items of the above classification, it should be emphasized that Class V is actually the only conclusive group. Accuracy of close to 100 per cent can be maintained in this group by competent and conservative utilization of the cytologic method. Of course, a varying degree of error in interpretation is to be expected in each of the other four groups. A Class V report, because of its high accuracy, is the only one which may be considered as justifying a major operative procedure."

Bij Papanicolaou vormden de klassen III, IV en V dus een gradering van de waarschijnlijkheid van het bestaan van een maligne proces. In deze zin, als betrouwbaarheids niveaus (confidence levels), worden ze ook door ons toegepast.

De "International Academy of Cytology" heeft het gebruik van de Papanicolaou klassificatie afgewezen (Reagan - Presidential address, 1965). De Papanicolaou klassificatie was bruikbaar in de beginfase van de klinische cytologie maar zou niet meer nodig zijn omdat cytologische beelden moeten worden "vertaald" in diagnoses die de klinicus kent. De Papanicolaou klassen zouden ook verwarrend zijn omdat verschillende cytologen er verschillende betekenissen aan toekennen. De cytoloog moet inderdaad na het beschrijven van zijn waarnemingen tot een conclusie trachten te komen in de vorm van een diagnose. In de praktijk blijkt het echter niet altijd mogelijk te zijn de diagnose maligne neoplasma met zekerheid te stellen. In vrijwel alle publicaties over de resultaten van cytologisch onderzoek komt dan ook een groep "verdacht" voor. Gegeven dit feit is er niets tegen de mate van waarschijnlijkheid uit te drukken in een code, een code die door Papanicolaou voortreffelijk is gedefinieerd. Ook voor intern gebruik blijkt de Papanicolaou klassificatie uitermate praktisch omdat de klinici weten dat bij "Pap. III" en "Pap. IV" nader onderzoek nodig is voor er grote ingrepen mogen worden verricht.

De criteria die worden gebruikt om de mammapunctaten in de verschillende Papanicolaou klassen in te delen kunnen in het kort als volgt worden weergegeven:

- Pap. 0 : Het punctaat bevat geen mamma-epitheel.
- Pap. I : Er is uitsluitend normaal mamma-epitheel aanwezig.
- Pap. II : 1. Het mamma-epitheel bevat licht vergrote kernen en/of er is enige variatie in grootte en vorm van de kernen, zonder verdenking op maligniteit.  
2. Er is apocriene metaplasie.
- Pap. III : Het mamma-epitheel bevat duidelijk vergrote kernen, er is duidelijke variatie in grootte en vorm van de kernen, de rangschikking van de cellen is abnormaal, het punctaat is bijzonder celrijk bij een oudere vrouw.
- Pap. IV : De in III genoemde kenmerken zijn sterker uitgesproken; de klassieke kenmerken van maligniteit zijn echter onvoldoende aanwezig.
- Pap. V : De klassieke kenmerken van maligniteit zijn duidelijk aanwezig.

In de volgende hoofdstukken zullen deze criteria uitvoerig worden besproken, de met de toepassing van deze criteria bereikte resultaten zullen worden geanalyseerd en de klinische betekenis van de verschillende Papanicolaou klassen zal worden uiteen gezet.

#### 4.5. **Complicaties**

De dunne naaldpunctie van de mamma is een kleine ingreep, waarbij nauwelijks complicaties voorkomen. Door de punctie kan een kleine bloeding optreden, waarvan de rest in de vorm van macrofagen beladen met hemosiderine pigment achteraf in het operatiepreparaat kan worden teruggevonden. Een subcutaan haematoom ontstaan door aanprikken van een groter bloedvat komt weinig voor.

Om het ontstaan van hematomen te voorkomen behoort een "assistent" na de punctie gedurende enkele minuten op de punctieplaats te drukken met een gaas of een wattenprop, zoals reeds werd besproken.

Een enkele maal treedt er tijdens de punctie een heftige naar de rug trekkende pijn op. Vermoedelijk is er dan een tak van een intercostaal zenuw aangeprikt.

Hoewel gelukkig uiterst zelden voorkomend is het bekend dat bij supraclaviculaire en axillaire dunne naaldpuncties een pneumothorax kan optreden. Het lijkt dus mogelijk dat dit ook bij een mammapunctie kan voorkomen; bij zeer kleine mammae moet daarom meer tangentieel worden geprikt.

Velen staan wantrouwend ten opzichte van de cytologische punctie omdat gevreesd wordt dat door de punctie tumorcellen zullen worden uitgezaaid, waardoor entmetastasen in het steekkanaal dan wel lymfogene of haematogene metastasen zouden kunnen ontstaan. Het is inderdaad aannemelijk en ook in het dierexperiment bewezen dat als gevolg van een punctie tumorcellen in het steekkanaal en in bloed en lymfe terecht kunnen komen. Dit is ook te verwachten omdat reeds door het palperen van een tumor uitzaaiing van tumorcellen in bloed en lymfe kan optreden (Engzell c.s., 1971). Dit betekent echter niet dat tumorcellen die uitgezaaid zijn ook aanslaan. In de praktijk blijkt het optreden van entmetastasen in het steekkanaal uiterst zeldzaam te zijn als met een dunne naald wordt gepuncteerd. Sinner c.s. (1976) hebben een na-onderzoek verricht bij 1264 patiënten met een maligne longtumor, waarbij een longpunctie was verricht. Onder deze 1264 patiënten werd slechts één patiënt gevonden bij wie een metastase in de thoraxwand op de plaats van de punctie was opgetreden. Uit eigen ervaring van duizenden punctaten van maligne afwijkingen is slechts één geval bekend waarbij tumorgroei op de plaats van de punctie werd waargenomen. Dit betrof een supraclaviculaire metastase van een maagcarcinoom.



Engzell c.s. (1971) verrichtten follow-up onderzoek bij 157 patiënten na chirurgische behandeling van een pleiomorf adenoom van de glandula parotis. Bij al deze patiënten was vóór de operatie dunne naaldpunctie verricht. Bij twee patiënten trad recidief van de tumor op, echter niet op de plaats waar de punctie was verricht.

Kreuzer en Boquoi (1981, pag.42) beschrijven een patiënt bij wie vijf maanden na cytologische punctie van een mammacarcinoom cutaan een tumortje werd gevonden dat blijkbaar op een entmetastase in het steekkanaal berustte. Destijds was het carcinoom door de cytologische punctie gediagnostiseerd. In verband met de algemene toestand, patiënt had een hepatitis, vond geen chirurgische therapie plaats terwijl radiotherapie werd geweigerd.

Wat betreft een eventueel verhoogde kans op haematogene metastasering na een cytologische punctie is door Berg en Robbins (1962) een belangrijk onderzoek verricht bij patiënten, die geopereerd werden wegens mammacarcinoom. Een groep van 370 patiënten die waren gepuncteerd voor de operatie werd vergeleken met een groep van 370 patiënten bij wie geen punctie was verricht. Na een follow-up periode van 15 jaar bleek er geen verschil in overlevingspercentages te bestaan tussen de beide groepen. Het blijkt dus dat zowel wat betreft het steekkanaal als wat betreft bloed- en lymfebanen het risico voor het optreden van metastasering uiterst gering is. Berg en Robbins concludeerden dan ook dat "*Clinically no reason can be found not to use aspiration-biopsy when it is indicated.*"

Blijft men bij het mammacarcinoom toch vrezen voor het optreden van entmetastasen in het steekkanaal dan kan de punctieplaats worden gemarkeerd. Bij de operatie kan dan tegelijk met de mamma of met de tumor (bij mammasparende operatie) het gehele gebied van het steekkanaal worden verwijderd.

In de cytologische literatuur wordt het probleem van metastasering ten gevolge van de cytologische punctie als afgehandeld beschouwd. De nieuwste boeken over de aspiratie cytologie (Frable, 1983; Linsk en Franzén, 1983) schenken er geen of vrijwel geen aandacht aan. Natuurlijk blijft het feit bestaan dat er door iedere manipulatie aan een maligne tumor uitzaaiing van tumorcellen kan ontstaan. Dit geldt zeker ook voor chirurgische ingrepen. Golinger c.s. (1977) toonden bij 10 van 38 patiënten (26,6%) met mammacarcinoom tijdens mamma-amputatie met okselkliertoilet tumorcellen aan in bloed afkomstig uit de afvoerende venen van de mamma. Uit ons eigen onderzoek is gebleken dat bij mamma-amputatie na lokale excisie voor paraffine- of vriescoupeonderzoek bij 21 van 52 patiënten (40,4%) in het mamma-amputatie preparaat nog carcinoom aanwezig was, soms in de wand van de excisieholte, soms elders. Bij deze 40,4% van de patiënten bestaat dus de mogelijkheid dat er bij de excisiebiopsie door carcinoom weefsel is gesneden. Dit lijkt een groter trauma dan de cytologische punctie. De toepassing van de aspiratiecytologie kan een groot aantal excisie biopsieën voorkomen. Het risico van uitzaaiing wordt dus door toepassing van de cytologische punctie eerder verkleind dan vergroot. Tot dezelfde conclusie komen Schöndorf (1978, pag. 11) en Kreuzer en Boquoi (1981, pag. 43).

## V. CYTOMORFOLOGIE

### 5.1. Inleiding

In dit hoofdstuk worden eerst de verschillende celtypen beschreven die in mammapunctaten aanwezig kunnen zijn, daarna wordt het voorkomen van deze cellen bij de verschillende ziektebeelden uiteen gezet. In het Hoofdstuk Discussie komen verscheidene zaken opnieuw ter sprake. Naar aanleiding van de analyse van de punctaten worden ze van commentaar voorzien. De hoeveelheid materiaal, die bij een mammapunctie wordt verkregen, is afhankelijk van de ervaring van degene die de punctie verricht en van de structuur van de mamma. Als de punctie slecht wordt uitgevoerd komt het voor dat zelfs uit een groot solide groeiend carcinoom geen cellen worden geaspireerd. De tweede factor is de structuur van de mamma: bij sterke fibrose is het moeilijk epitheelcellen los te maken uit het bindweefselstroma. De ervaren puncteur voelt dit en kan maatregelen nemen om toch een representatief punctaat te verkrijgen. Men kan het vacuüm vergroten, de naald krachtiger en meerdere malen in verschillende richtingen al of niet met "schroefbewegingen" heen en weer bewegen en bij zeer sterke fibrose, waarbij de dunne naald soms zelfs krom buigt, een iets dikkere naald nemen (0,8 mm - 21 Gauge).

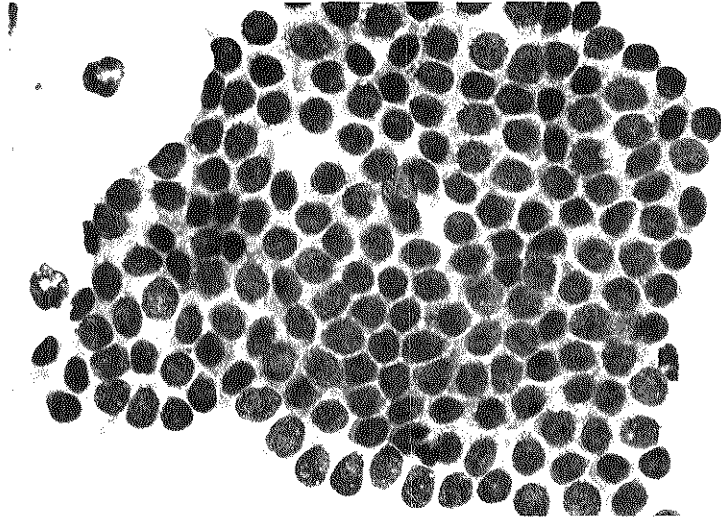
Er mag worden aangenomen dat er geen punctaten naar het laboratorium worden gezonden, die in het geheel geen materiaal bevatten. Blijkt na het kleuren bij het microscopische onderzoek het preparaat leeg te zijn dan heeft het punctaat vermoedelijk alleen vet bevat, dat tijdens de kleuring is opgelost. Meestal is er echter niet alleen vet maar zijn er ook vetcellen aanwezig, die gewoonlijk niet solitair voorkomen maar in weefselverband, waarin door het op en neer draaien van de micrometerschroef fraai een driedimensionale structuur is te zien. Naast vetweefsel bevat het punctaat meestal bloed. Bindweefsel kan aanwezig zijn in de vorm van enkele solitair gelegen fibroblasten; er kunnen ook stroma fragmenten zijn, die speciaal worden beschreven bij adenofibromen. Het gaat dan om veel stroma in contact met velden ductusepitheel. Een enkel stroma fragment kan ook voorkomen zonder adenofibroom.

Indien het punctaat alleen bloed, vetweefsel of stroma bevat en er geen epitheelcellen aanwezig zijn wordt de classificatie Papanicolaou 0 gegeven, hetgeen wil zeggen dat er geen beoordeling mogelijk is. Deze opvatting is de laatste tijd aan het veranderen. Als bij een technisch goed uitgevoerde punctie het punctaat geen epitheel bevat lijkt de kans op de aanwezigheid van een maligne tumor uiterst klein te zijn. Het huidige onderzoek zal moeten uitmaken of dit juist is. Vanzelfsprekend dient de klinicus hierbij de bevindingen van het fysische onderzoek en de mammografie te betrekken.

Behalve erythrocyten, vetcellen en fibroblasten kunnen de volgende niet epitheliale cellen in mammapunctaten voorkomen: segmentkernige leucocyten, lymfocyten, histiocyten en histiocyttaire reuscellen. Vrijwel ieder punctaat bevat een enkele histiocyten; een groter aantal histiocyten of macrofagen komt samen met eiwitneerslag voor bij cysteuze afwijkingen. Wordt er een mammapunctie verricht tijdens de lactatie dan bevat het punctaat grote macrofagen (schuimcellen). Macrofagen en histiocyttaire reuscellen komen samen met leucocyten voor bij ontstekingsprocessen. Hierbij kunnen ook micro-organismen worden aangetroffen.

Aangezien er geen mammae zonder afwijkingen worden gepuncteerd is het moeilijk om het normale ductusepitheel te beschrijven. Enkele malen werd er een accessoire mamma in de oksel gepuncteerd, waarin het epitheel als normaal was te beschouwen. Overigens wordt aangenomen dat het cytologische beeld bij een geringe mastopathie ongeveer overeenkomt met een punctaat uit de normale mamma. Het "normale" mamma-epitheel in de uitstrijk van een cytologisch punctaat bestaat uit veldjes naast elkaar liggende kleine epitheelcellen met rond-ovale

monomorfe kernen en een klein randje cytoplasma, dat in de MGG kleuring basofiel is. Er is zoveel cytoplasma aanwezig dat alle kernen van elkaar zijn gescheiden door het cytoplasma; er is dus nauwelijks kernoverlapping (Afb. 3). Aan de rand van het veldje is het cytoplasma goed



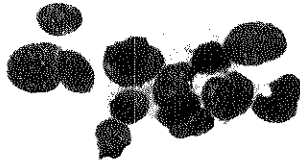
*Afb. 3  
Een veldje normaal mamma epitheel. De kernen zijn klein en monomorf, er is vrijwel geen overlapping. (MGG, x440)*

begrensd, tussen de cellen zijn meestal geen duidelijke celgrenzen te zien. Er komen ook veldjes benigne mamma-epitheelcellen voor, die vrijwel geen cytoplasma hebben, waardoor de kleine monomorfe kernen dicht op elkaar liggen. Het is opmerkelijk dat in punctaten het benigne mamma-epitheel vrijwel uitsluitend in veldjes ligt en solitair gelegen intacte ductus epitheelcellen vrijwel niet voorkomen. Er komen wel solitair gelegen naaktkernige cellen voor, de zogenaamde bipolaire kernen, die later zullen worden besproken. De ligging in velden is zo kenmerkend voor het benigne mamma-epitheel, dat punctaten waarin veel solitair gelegen cellen voorkomen of ook kleine groepjes bestaande uit enkele cellen alleen al hierdoor verdacht zijn voor maligniteit. Deze solitair gelegen tumorcellen hebben een randje cytoplasma, terwijl de eveneens geïsoleerd voorkomende bipolaire kernen, die in het vervolg ter sprake zullen komen, naaktkernig zijn. In het "normale" mammapunctaat zijn de veldjes epitheelcellen betrekkelijk klein, bestaande uit 5-50 cellen. Bij adenofibroom en soms ook bij mastopathie komen zeer grote velden ductus epitheel voor (Afb. K.1); soms zijn gedeelten van klierbuizen of zelfs complexen van buizen aanwezig (Afb. K.13). In deze grote velden liggen de cellen door ruimtegebrek dicht op elkaar, waardoor er kernoverlapping kan zijn. De cellen liggen dan ook in meer dan één laag, reden te meer voor de overlapping van de kernen. De werkelijke kern-cytoplasma verhouding is alleen aan de randen van de groepen te zien.

Volgens de opvatting van Zajicek (1974) bevat de mamma buiten zwangerschap en lactatieperiode alleen klierbuizen, van kleine buisjes uit de lobuli tot grotere interlobulaire uitvoergangen, die naar de tepel convergeren en via een aantal openingen aan het oppervlak van de tepel uitmonden. Het bovenbeschreven epitheel is ductusepitheel. Tijdens de zwangerschap ontstaan er aan de uiteinden van de buisjes acini.

Tijdens de zwangerschap kunnen mammapunctaten complete acini bevatten, die overeenkomst tonen met de acini in speekselklierpunctaten, waarin de acini eveneens als bolvormige structuurtjes aanwezig zijn. De cellen van de acini kunnen ook losgemaakt uit het weefselverband voorkomen. Ze presenteren zich dan als grote ronde kernen met prominente nucleoli tegen een korrelige achtergrond van cytoplasma, waarin geen celgrenzen zijn te zien (Schöndorf, 1978).

De tot nu toe beschreven celbeelden van het mamma-epitheel worden als normaal beschouwd en ingedeeld in Papanicolaou klasse I. Het ductus epitheel kan ook in velden en groepen voorkomen, waarbij de kernen vergroot zijn en er enige variatie in vorm en grootte van de kernen is en waarbij in de kernen nucleoli zichtbaar kunnen zijn. De cellen hebben soms ook relatief wat minder cytoplasma dan in het normale epitheel, waardoor de kernen dicht op elkaar kunnen liggen. Dit atypische of geprikkelde epitheel wordt geplaatst in Papanicolaou klasse II (Afb. 4).

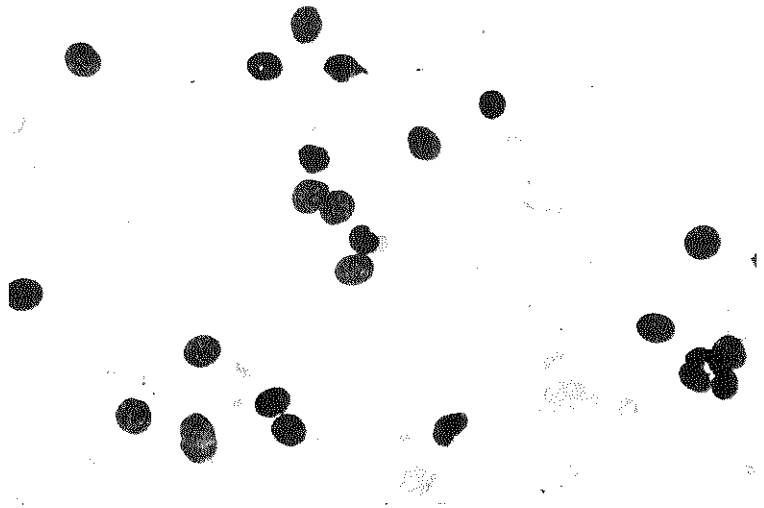


*Afb. 4  
Een veldje licht atypisch mamma  
epitheel met vergrote kernen, ge-  
ringe kernpolymorfie en geringe  
kernoverlapping. Er zijn geen  
aanwijzingen voor maligniteit.  
(Pap.klasse II). (MGG, x440)*

"Geprikkeld" epitheel kan voorkomen bij ontstekingsprocessen, bij fibrocysteuze mastopathie en adenofibroom. Hoewel dit atypische epitheel geen kenmerken van maligniteit toont, dient de onderzoeker er toch op bedacht te zijn dat in deze rubriek de kleincellige carcinomen kunnen voorkomen, die foutief negatief kunnen worden beoordeeld. In hoeverre dit het geval is geweest zal uit het huidige onderzoek blijken.

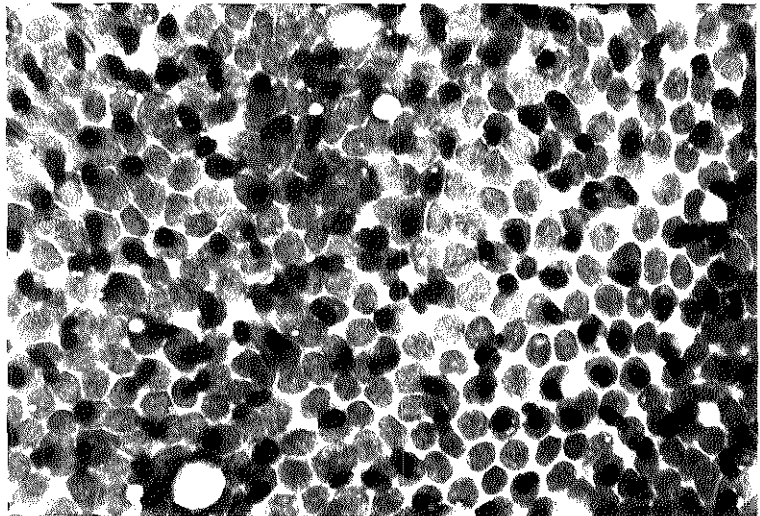
Apocriene metaplasie komt voor bij fibrocysteuze mastopathie. De apocriene cellen komen ook veelvuldig voor in de wand van cysten. Apocriene cellen zijn groot, ze hebben relatief veel cytoplasma en ronde kernen die soms sterk in grootte kunnen variëren. In de kernen zijn één of meer nucleoli aanwezig, die eveneens groot kunnen zijn. Het cytoplasma is scherp begrensd en homogeen, in de MGG preparaten meestal basofiel, in Papanicolaou preparaten eosinofiel. In het cytoplasma kunnen eosinofiele korrels aanwezig zijn. Solitair gelegen zijn apocriene cellen rond of ovaal, in groepen polygonaal omdat ze als een mozaïk in elkaar passen (Afb. K2 en K3). Door de sterke variatie in kerngrootte en de prominente nucleoli kunnen apocriene cellen ten onrechte als maligne cellen worden beoordeeld en dus oorzaak zijn van een foutief positieve uitslag. Er komen echter ook mammacarcinomen voor, waarvan de cellen overeenkomst tonen met apocriene cellen (mammacarcinoom van het apocriene type). Aangezien de benigne apocriene cellen sterke atypie van kern en nucleoli kunnen hebben bestaat de kans een carcinoom te missen. De apocriene cellen kunnen dus ook aanleiding zijn tot een foutief negatieve beoordeling. In overeenstemming met de metaplasie in de cervixcytologie en de longcytologie wordt ook de apocriene metaplasie in de mamma ingedeeld in Papanicolaou klasse II.

Bipolaire naakte kernen zijn kleine ovale of langgerekte kernen, die solitair gelegen in mammapunctaten kunnen voorkomen en die, zoals de naam zegt geen cytoplasma hebben (Afb. 5). Ze worden in grote aantallen gevonden bij adenofibroom en komen ook voor bij mastopathie. De herkomst is niet met zekerheid vastgesteld. Het zouden regressief veranderde ductusepitheelcellen kunnen zijn of fibroblasten-kernen uit het stroma. De bipolaire kernen zijn echter meestal



Afb. 5  
*"Bipolaire" naakte kernen, in een punctaat van een adenofibroom. (MGG, x560)*

kleiner dan ductus epitheelkernen en niet zo langgerekt als fibroblasten-kernen. Volgens Zajicek (1974) zijn het kernen van myoepitheliale cellen, die prolifereren bij adenofibroom en in mindere mate ook bij mastopathie. De kleine donkere ovale kernen van de myoepitheliale cellen zijn soms ook fraai in situ als een tweede laag te zien in grote velden ductusepitheel. Door de micro-meterschroef op en neer te draaien kan men twee verschillende lagen scherp stellen: de epitheelcellen en op een ander niveau de myoepitheliale cellen (Afb. 6).



Afb. 6  
*Een groot veld ductaal epitheel waarin de kernen uit de twee cellagen zijn te zien. De grote kernen behoren bij het cilindrische epitheel, de kleine donkere kernen bij de myoepitheliale cellen. (MGG, x440)*

De diagnostiek van laesies in de mamma geschiedt uiteindelijk volgens histologische criteria. De cytologische beelden moeten zoveel mogelijk worden geïnterpreteerd en "vertaald" in histologische diagnoses.

Hiervoor wordt de klassificatie gebruikt van de World Health Organization: Histological Typing of Breast Tumours (second edition, Geneva 1981):

## HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF BREAST TUMOURS

### I. Epithelial tumours

#### A. Benign

1. Intraductal papilloma
2. Adenoma of the nipple
3. Adenoma
  - a. Tubular
  - b. Lactating<sup>a</sup>
4. Others

#### B. Malignant

1. Noninvasive
  - a. Intraductal carcinoma
  - b. Lobular carcinoma in situ
2. Invasive
  - a. Invasive ductal carcinoma
  - b. Invasive ductal carcinoma with a predominant intraductal component
  - c. Invasive lobular carcinoma
  - d. Mucinous carcinoma
  - e. Medullary carcinoma
  - f. Papillary carcinoma
  - g. Tubular carcinoma
  - h. Adenoid cystic carcinoma
  - i. Secretory [juvenile] carcinoma
  - j. Apocrine carcinoma
  - k. Carcinoma with metaplasia
    - i. squamous type
    - ii. spindle-cell type
    - iii. cartilaginous and osseous type
    - iv. mixed type<sup>b</sup>
  - l. Others
3. Paget's disease of the nipple

### II. Mixed connective tissue and epithelial tumours

- A. Fibroadenoma
- B. Phyllodes tumour [cystosarcoma phyllodes]
- C. Carcinosarcoma

### III. Miscellaneous tumours

- A. Soft tissue tumours
- B. Skin tumours
- C. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues

### IV. Unclassified tumours

### V. Mammary dysplasia fibrocystic disease

- VI. Tumour-like lesions
- A. Ductectasia
- B. Inflammatory pseudotumours
- C. Hamartoma
- D. Gynaecomastia
- E. Others

## Commentaar

ad IIA

Aangezien men de bindweefsel component belangrijker acht dan de epitheliale component wordt in het pathologisch laboratorium van de Erasmus Universiteit te Rotterdam niet gesproken van fibroadenoom maar van adenofibroom. Dit is door ons overgenomen.

ad V

De term dysplasie heeft naar aanleiding van het gebruik in de cervixpathologie de betekenis gekregen van een praemaligne afwijking. Het woord dysplasie kan daarom beter niet worden gebruikt in de mammapathologie voor een groep van afwijkingen waarvan niet is aangetoond dat ze praemaligne zijn. Ook Azzopardi heeft bezwaar tegen het gebruik van dysplasie in dit verband (Azzopardi 1979, pag. 23). Wij kiezen daarom voor de tweede mogelijkheid die de WHO klassificatie biedt en gebruiken als vertaling van fibrocystic disease de term fibrocysteuze mastopathie, of zoals dit in Nederland gebruikelijk is alleen mastopathie.

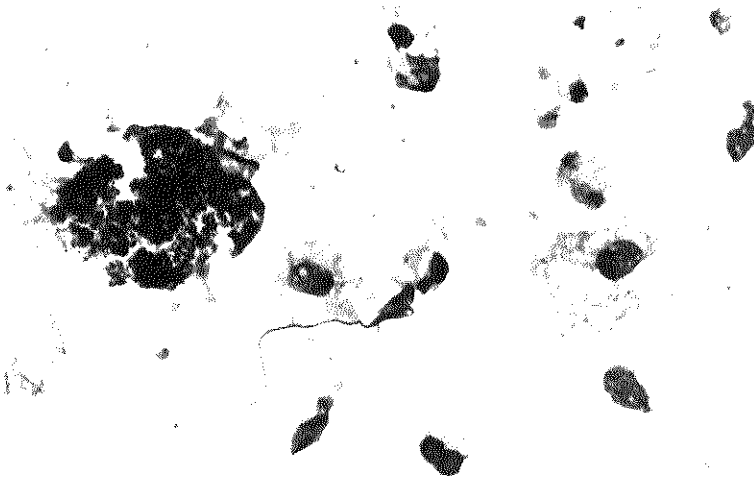
## 5.2. Benigne processen

### 5.2.1. Ontstekingsprocessen

- a. Bij acute etterige of abcederende mastitis wordt pus geaspireerd. De uitstrijkjes bevatten veel eiwitneerslag, fibrine, veel min of meer gedegeneerde segmentkernige leucocyten en verscheidene macrofagen. Epitheelcellen zijn in deze punctaten vrijwel nooit herkenbaar (Afb. K4). In de punctaten kunnen met de MGG kleuring ook micro-organismen zichtbaar zijn.
- b. Bij subacute of chronische mastitis bevat het punctaat eveneens eiwitneerslag, naast segmentkernige leucocyten ook lymfocyten, soms plasmacellen, zeer veel macrofagen en verscheidene histiocytaire reuscellen. Er kan een enkel veldje geprikkeld epitheel aanwezig zijn. In subacute en chronische ontstekingsprocessen kunnen allerlei moeilijk te definiëren cellen (histiocyten, fibroblasten) voor komen met grote kernen en nucleoli. Om een foutief positieve beoordeling te voorkomen dient de cytoloog vertrouwd te zijn met deze celbeelden. Punctaten van litteken granulomen zijn hiervan ideale voorbeelden en ze kunnen goed voor oefening worden gebruikt.
- c. Mastitis tuberculosa is zeer zeldzaam; in de afgelopen 20 jaar werd dit in ons materiaal slechts tweemaal gezien. Het punctaat bevatte zeer veel amorf materiaal (kaas), gedegeneerde leucocyten en enkele groepen epitheloïde cellen (Afb. K5). Met de Ziehl Neelsen kleuring werden zuurvaste staafjes aangetoond.

### 5.2.2. Vetnecrose

Het anamnestic gegeven van een trauma is belangrijk. Het punctaat bevat niet alleen groepen maar ook solitair gelegen vetcellen. Er zijn segmentkernige leucocyten, veel macrofagen vaak met bloedpigment en histiocytaire reuscellen; dit alles tegen een achtergrond van amorf materiaal (Schöndorf, 1978) (Afb. 7).



*Afb. 7  
Vetnecrose: amorf materiaal en  
macrofagen, waarvan er één  
bloedpigment bevat. (MGG,  
x440)*

### 5.2.3. Cysten

Bij de punctie van mammacysten zijn twee procedures mogelijk. De eerste en meest toegepaste procedure is de cyste leeg te zuigen, daarna te palperen en indien er nog een weerstand palpabel is hieruit een tweede aspiratie te doen. Op deze wijze kan men een eventueel in de cystewand of in de omgeving van de cyste aanwezig maligne proces op het spoor komen.

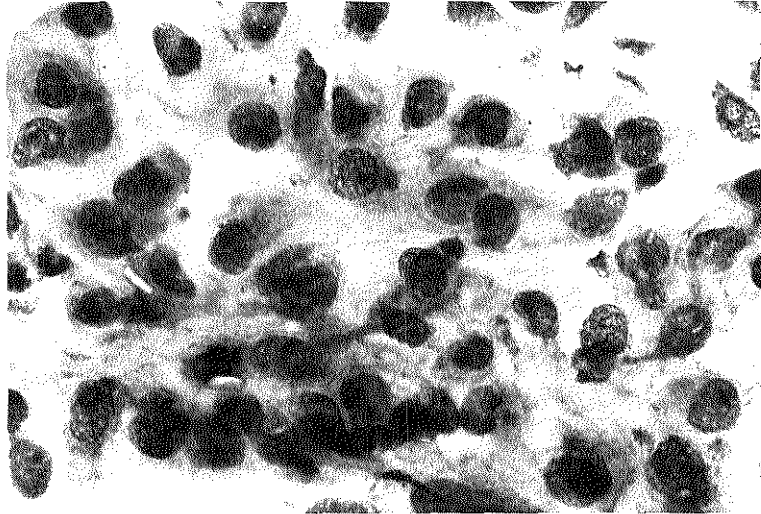
De tweede procedure is de pneumocystografie: na het leegzuigen wordt lucht in de cyste gespoten en de mammografie herhaald. Hierdoor kan men vaststellen of de cystewand glad is of onregelmatig door papillomatose of mogelijk door een carcinoom in de wand. Men kan zo ook afwijkingen in de omgeving van de cyste zichtbaar maken, die op de eerste foto, vóór het leegzuigen en lucht inspuiten, in de schaduw van de cyste waren verborgen. Bij pneumocystografie is het uiteraard niet mogelijk na de punctie te palperen, omdat hierdoor de lucht uit de cyste zou ontsnappen. Het cystevocht kan helder zijn en troebel, geel, bruin of groen. De kans op de aanwezigheid van een carcinoom in de cystewand is uitermate klein.

In Stockholm in Radiumhemmet is men van mening dat in cysten gevuld met helder geel vocht geen carcinoom voorkomt. Als het cystevocht helder geel is en er na het leegzuigen van de cyste geen weerstand meer palpabel is wordt er geen cytologisch onderzoek van het cystevocht verricht.

In het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut worden alle cystevochten zekerheidshalve cytologisch onderzocht. Het helder gele vocht is celarm: het sediment bevat wat amorf materiaal, enkele macrofagen en mogelijk een enkele cel van de cystewand. Troebel vocht bevat veel amorf materiaal en veel macrofagen, soms ook veel segmentkernige leucocyten terwijl er bovendien een groter aantal cystewand cellen in aanwezig kan zijn. De cystewandcellen liggen solitair of in groepjes, ze zijn rond en komen wat hun morfologie betreft overeen met mesotheelcellen. Een enkele maal zijn de cystewandcellen langgerekt; ze liggen dan in velden en hebben grote kernen met prominente nucleoli (Afb. 8). Ze tonen dan overeenkomst met regenererend epitheel zoals dit bekend is uit de cervixcytologie.

De cystewand is soms bekleed met apocriene cellen, die exfoliëren en in het cystevocht worden aangetroffen (Afb. K7). Het kan moeilijk zijn cystewandcellen en apocriene cellen van elkaar te onderscheiden; de onderscheiding tussen deze twee celtypen is dan ook arbitrair en heeft geen praktische betekenis. De meeste cysten zijn gladwandig; de cystewand kan echter ook papillair zijn. In het vocht kunnen dan papillair gerangschikte groepen cellen worden aangetroffen (Afb.





*Afb. 8  
Regeneratie epitheel dat een enkele maal wordt aangetroffen in cystevocht. Grote "slordige" cytoplasmarijke cellen met prominente nucleoli in de kernen. (MGG, x440)*

K9). Carcinomen in cysten zijn uiterst zeldzaam; de kans maligne cellen in een cystevocht aan te treffen is dus zeer klein (Afb. K9,K10).

#### 5.2.4. **Melkgangpapillomatose/melkgangpapilloom**

Vocht dat bij een mammapunctie wordt geaspireerd is niet altijd afkomstig uit een cyste; het kan ook worden opgezogen uit een ductectasie. Dit vocht kan erythrocyten bevatten, macrofagen en sporadisch kleine groepjes ductusepitheel. Is het aantal epitheelcellen groter en zijn ze papillair gerangschikt dan bestaat er mogelijk een melkgangpapillomatose of een melkgangpapilloom. Overeenkomstige celbeelden worden gezien in uitstrijkjes van tepelvocht (Afb. K11).

#### 5.2.5 **Fibrocysteuze mastopathie en adenofibroom**

en  
5.2.6. Fibrocysteuze mastopathie is een verzamelnaam voor een aantal histopathologische beelden waarbij zowel het epitheel als het bindweefsel zijn betrokken: toename van het aantal buisjes (adenose), proliferatie van epitheel in de buisjes (epitheliose), scleroserende adenose, ductectasieën, intraductale papillomatose en sclerose.

In feite behoren de solitaire cysten er ook bij; deze zijn echter om praktische redenen apart besproken.

Het adenofibroom is een goedaardige tumor die in twee vormen kan voorkomen: adenofibroma pericanaliculaire en adenofibroma intracaniculaire. Beide vormen kunnen ook gecombineerd zijn in één tumor.

Mastopathie en adenofibroom worden hier tezamen besproken omdat de cytologische beelden overeenkomst kunnen tonen. Bij beide kan het punctaat velden benigne mamma-epitheel en bipolaire naakte kernen bevatten.

Voor mastopathie pleiten de aanwezigheid van eiwitneerslag en macrofagen (microcysten, ductectasieën), en het voorkomen van weinig en kleine veldjes mamma-epitheel (door fibrose) en van apocriene cellen.

Voor adenofibroom pleiten de aanwezigheid van een groot aantal bipolaire kernen, veel en zeer grote velden mamma-epitheel en stromafragmenten, die in de MGG preparaten rood zijn gekleurd (Afb. K13). Bij mastopathie kan echter de proliferatie van het epitheel zo sterk zijn dat het punctaat eveneens grote velden epitheel bevat terwijl er anderzijds bij adenofibroom een zo sterke sclerose kan voorkomen dat er slechts weinig epitheel wordt verkregen bij de punctie.

Het onderscheid tussen deze twee ziektebeelden op cytologische criteria alleen is moeilijk. Als bovendien gebruik gemaakt kan worden van de klinische gegevens lijkt het veel eenvoudiger.

Een punctaat dat benigne mamma-epitheel bevat en afkomstig is uit een losliggende tumor met een glad oppervlak en een vaste consistentie is vermoedelijk een adenofibroom.

Is dit zelfde punctaat afkomstig uit een slecht afgrensbaar knobbel, die onderdeel is van een diffuus onregelmatig gebied in de mamma dan is de diagnose vermoedelijk fibrocysteuze mastopathie.

De zekerheid in deze eenvoudige regels wordt aangetast door een publicatie van Linsk, Kreutzer en Zajicek (1972), waarin het resultaat wordt vermeld van een onderzoek, waarbij de punctaten van 210 fibroadenomen en 210 gevallen van fibrocysteuze mastopathie worden vergeleken. Deze publicatie wordt besproken in het Hoofdstuk Discussie tezamen met onze eigen bevindingen.

Bij adenofibromen en mastopathie komen naast het "normale" mammaepitheel soms velden atypische cellen voor met vergrote kernen en nucleoli. Deze cellen vormen geen diagnostisch probleem omdat ze regelmatig zijn gerangschikt en er weinig of geen kernpolymorfie is. In enkele gevallen worden er echter groepjes zeer atypische cellen aangetroffen die wel moeilijkheden kunnen geven. Deze groepjes cellen hebben grote hyperchromatische soms in grootte variërende kernen met een dichte kernstructuur en goed begrensd basofiel cytoplasma. Door de sterke atypie kunnen ze aanleiding zijn tot een foutief positieve diagnose van carcinoom (Afb. K16). Zajicek (1974) brengt deze cellen tweemaal ter sprake (pag. 154 en 159). Bij de bespreking van de mastopathie suggereert hij de mogelijkheid van een microcarcinoom en stelt daarom dat er altijd een excisie biopsie moet gebeuren. Bij het adenofibroom vermeldt hij: "in zeldzame gevallen kan het aspiraats van intracanaliculair adenofibroom epitheelcellen bevatten die atypie tonen"; bij de betreffende afbeelding (106) wordt vermeld:

"From a part of an air-dried smear showing the free dissociated cells with intact cytoplasm which are characteristic of carcinoma. Nuclear atypia is also present. The cytologic appearance of such areas involves a risk of false positive carcinoma report."

Schöndorf (1978 pag. 78) geeft een afbeelding van een dergelijke groep atypische cellen met de mededeling dat deze cellen foutief positief werden beoordeeld. De histologische diagnose was prolifererend adenofibroom en prolifererende mastopathie. Deze cellen zijn alleen goed te interpreteren in hun context: Het punctaat bevat velden normaal ductusepitheel, bipolaire kernen en alleen plaatselijk enkele veldjes van deze atypische cellen. Een dergelijk punctaat kan als goed-aardig worden beoordeeld; de atypie wordt in de uitslag vermeld en zekerheidshalve wordt een excisie biopsie gevraagd voor histologisch onderzoek. Vooral de aanwezigheid van de bipolaire naakte kernen is belangrijk omdat die niet bij carcinoom voorkomen.

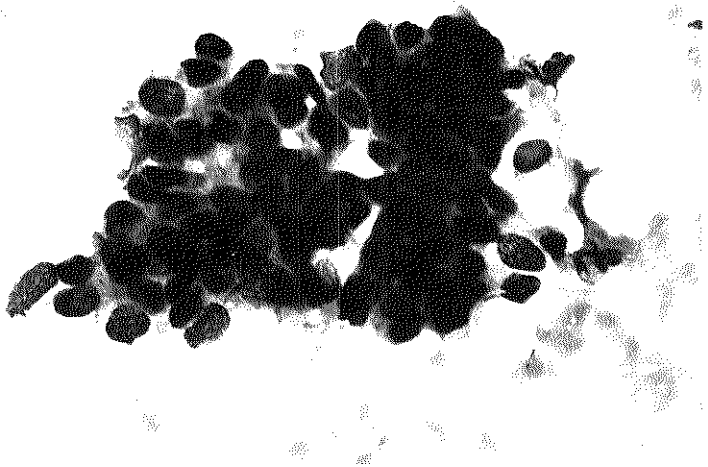
In de volgende hoofdstukken wordt naar aanleiding van de bewerking van het eigen materiaal en de herbeoordeling van een aantal punctaten hierop nog nader ingegaan.

#### 5.2.7. **Gynaecomastie**

Bij gynaecomastie is de klierschijf zeer vast; de cytologische punctie is hierdoor meestal pijnlijk en het punctaat betrekkelijk celarm. Het punctaat bevat enkele fibroblasten, naaktkernige cellen en enkele tot verscheidene compacte groepen mamma-epitheel. Het epitheel van gynaecomastie heeft wat grotere kernen dan het ductusepitheel in punctaten van benigne laesies bij de vrouw en de cellen hebben meestal weinig cytoplasma, waardoor de kernen dicht op elkaar liggen (Afb. 9).

#### 5.2.8. **Lipoom**

De diagnose lipoom is niet op een cytologisch punctaat alleen te stellen. Het komt immers nogal eens voor dat bij de punctie van een mamma met sterke fibrose of bij atrofie op oudere leeftijd



Afb. 9  
Gynaecomastie. De kernen zijn groter dan in het "normale" mamma epitheel bij de vrouw. Er is geringe kernoverlapping. (MGG, x440)

eveneens alleen bloed en vetweefsel wordt verkregen, zonder dat er sprake is van een lipoom. Slechts de combinatie van een punctaat dat alleen vetweefsel bevat, met het klinische gegeven van een goed begrensde meestal weke tumor in de mamma kan de diagnose lipoom waarschijnlijk maken en als de cytoloog zelf heeft gepuncteerd vrijwel zeker.

### 5.3. Maligne processen

5.3.1. Na de bespreking van de benigne afwijkingen volgt nu de cytologie van het mammacarcinoom. Eén absoluut cytologisch criterium voor maligniteit bestaat niet. De praktijk heeft geleerd dat het mogelijk is door combinatie van een aantal van de z.g.n. cytologische criteria van maligniteit het bestaan van een maligne tumor met zekerheid vast te stellen. De algemene criteria voor maligniteit, de criteria die gebruikt kunnen worden voor de cytologische diagnostiek van alle maligne tumoren zijn reeds door Papanicolaou geformuleerd (Papanicolaou, 1954). Deze algemene criteria volgen hier, waarbij de indeling en nummering van Papanicolaou wordt gebruikt en enkele minder relevante punten worden overgeslagen.

#### I. Veranderingen in de structuur van cellen en kernen

##### A. Veranderingen in de kern.

1. Dysproportionele vergroting van de kern, waardoor de kerncytoplasma verhouding verandert ten gunste van de kern.
2. Hyperchromasie.
3. Abnormale vorm van de kern en abnormale chromatine structuur.
4. Vergrote nucleoli of toename van het aantal nucleoli.
5. Meerkernigheid samengaand met kernatypie.
6. Toename van het aantal mitosen en abnormale mitosen.
7. Verdikking van de kernmembraan.

##### B. Veranderingen in het cytoplasma.

1. Veranderde kleurreactie.
2. Insluitsels zoals pigmentkorrels, leucocyten en celdebris.
3. Atypische vacuolisatie.

C. Veranderingen van de gehele cel.

1. Vergroting.
2. Abnormale vormen.
3. Degeneratieve veranderingen en necrose.

II. Criteria gebaseerd op het onderlinge verband van de cellen

1. Onregelmatige rangschikking.
2. Anisokaryose en anisocytose.
3. Ontbreken van duidelijke celgrenzen.
4. Dichte groepering (crowding) van cellen en kernen.
5. Engulfment (phagocytose van een tumorcel door een andere tumorcel).
6. Groepering van cellen in karakteristieke patronen.

III. Indirecte criteria

1. Aanwezigheid van bloed.
2. Lymfocyten.
3. Histiocyten.
4. Segmentkernige leucocyten.
5. (Niet door Papanicolaou genoemd) een karakteristieke achtergrond van het preparaat in de zin van celdebris, necrotische cellen en slijm.

In hoeverre zijn deze criteria nu van betekenis voor de diagnostiek van het mammacarcinoom?

A. Veranderingen in de kern

1. Het benigne mamma-epitheel heeft relatief weinig cytoplasma; er zijn mammacarcinomen met relatief grote kernen en weinig cytoplasma; de cellen in de meeste mamma carcinomen hebben echter relatief vrij veel en soms zeer veel cytoplasma (Afb. K22, K24). Dit laatste komt onder meer voor bij de carcinomen van het apocriene type. De kern cytoplasma verhouding is dus geen belangrijk criterium van maligniteit, maar is mogelijk wel van belang voor typering en gradering van de tumor.
2. In de MGG preparaten is hyperchromasie moeilijker vast te stellen dan in Papanicolaou preparaten. Hyperchromasie komt bij carcinomen voor; de compacte kleine kernen van het benigne ductusepitheel kunnen echter ook donker gekleurd zijn.
3. Abnormale vormen van de kernen (anisomorfie) en variatie in kerngrootte (anisokaryose) zijn bij mammacarcinoom zeer belangrijke criteria. Korthedshalve worden anisomorfie en anisokaryose door ons samengevat als polymorfie. Met polymorfie wordt dus bedoeld variatie in grootte en in vorm. Abnormale chromatine verdeling is in de MGG kleuring moeilijk te interpreteren. Daarom werd bij een vrij groot aantal mammapunctaten ook de Papanicolaou kleuring toegepast, in de hoop dat de chromatine structuur hierin beter "te doorzien" zou zijn. Dit heeft niet tot het gewenste resultaat geleid. Er zijn inderdaad mammacarcinomen met onregelmatig verdeeld en grof gestructureerd chromatine, echter ook met fijne en regelmatige chromatine structuur.
4. Vooral met de Papanicolaou kleuring zijn soms ook in het benigne epitheel prominente nucleoli zichtbaar. In mammacarcinomen kunnen grote onregelmatige, soms gigantische nucleoli en meerdere nucleoli per kern voorkomen; er zijn echter ook mammacarcinomen waarin de nucleoli klein, onopvallend en nauwelijks zichtbaar zijn. De grote en onregelmatige nucleoli komen meestal voor in carcinomen met sterke kernpolymorfie, waardoor het vaststellen van maligniteit geen problemen oplevert. De nucleoli zijn daarom meer criteria voor gradering dan hulpmiddel voor het vaststellen van maligniteit. Vooral bij kleincellige carcinomen kan echter de aanwezigheid van meerdere nu-

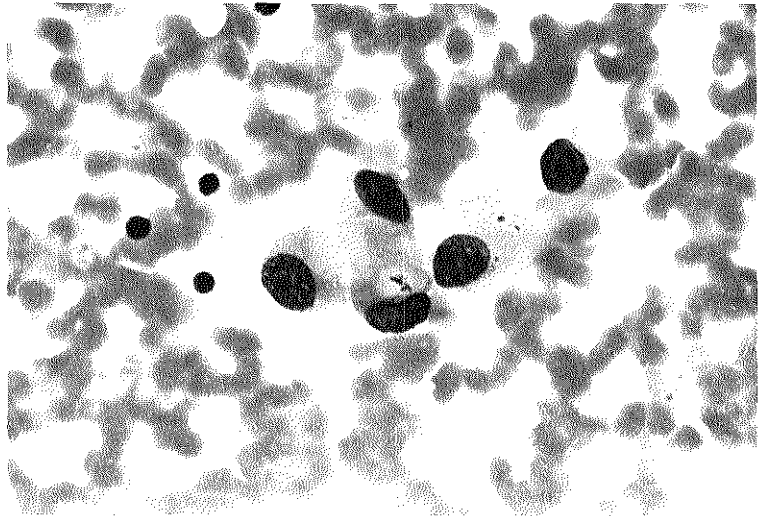
cieoli, vergrote en onregelmatige nucleoli een belangrijk hulpmiddel zijn in de diagnostiek (Afb. K23).

5. Meerkernigheid is niet van belang voor de diagnostiek van het mammacarcinoom.
6. In benigne mamma-epitheel en in carcinomen zijn mitosen slechts sporadisch aanwezig: ze spelen ons inziens geen rol bij de cytologische diagnostiek.
7. Verdikking van de kernmembraan is in MGG preparaten niet waar te nemen; in de Papanicolaou preparaten kan de kernmembraan bij carcinoom verdikt en onregelmatig zijn. Onregelmatigheden in de contouren van de kernen zijn van belang en uiteraard ook in MGG preparaten waarneembaar.

## B. Veranderingen in het cytoplasma

Bij de meeste mammacarcinomen is in de cytologische preparaten het cytoplasma van de tumorcellen duidelijk zichtbaar en goed begrensd. Soms is het bleek en daardoor minder goed waarneembaar. In het cytoplasma kan met de MGG-kleuring een fijne azurofiele korreling zichtbaar zijn. Deze korreling zou kenmerkend zijn voor mammacarcinoom. De korreling kan ook worden aangetroffen in tumorcellen in metastasen en geeft dan een aanwijzing voor mammacarcinoom als primaire tumor. De korreling is echter niet specifiek voor mammacarcinoom maar komt ook voor in medullair schildklier carcinoom, carcinoid, acinic cell carcinoma van speekselklieren en oncocytroom (Linsk en Franzén, 1983).

Linsk en Franzén beschrijven ook een roodgekleurd insluitsel dat voorkomt in een vacuole in het cytoplasma. Dit zogenaamde magenta body (Afb. 10), dat PAS positief is, zou in hoge mate specifiek zijn voor mammacarcinoom.



Afb. 10  
Mammacarcinoom: in het cytoplasma van de middelste tumorcel is een magenta body aanwezig. (MGG, x440)

## C. Veranderingen in de kern

- 1,2. Vergroting en vormverandering van de cel gaat meestal samen met vergrote en abnormaal gevormde kernen. Als gesproken wordt van grote en in grootte variërende polymorfe kernen gelden deze criteria meestal in feite voor de gehele cel. Voor de diagnostiek van het mammacarcinoom zijn dit belangrijke criteria.
3. Degeneratieve veranderingen en necrose komen soms voor bij mammacarcinoom; deze gegevens hebben dan diagnostische betekenis. Necrose is kenmerkend voor het comedocarcinoom.

## II. Criteria gebaseerd op het onderlinge verband van de cellen

1,2,3. In veel mammacarcinomen komen de tumorcellen hoofdzakelijk voor in groepen. Belangrijke criteria zijn de onregelmatige rangschikking van de cellen, variatie in grootte en vorm van de kernen en het dicht op elkaar liggen van de kernen (crowding) (Afb. K29), waarbij de cellen ook in meerdere lagen aanwezig kunnen zijn en elkaar bedekken. Aan de randen van deze compacte groepen en aan de meestal ook aanwezige solitair gelegen cellen kan men de kern-cytoplasma verhouding beoordelen, de structuur van het cytoplasma en het al of niet scherp begrensd zijn van het cytoplasma. Dit zijn voornamelijk kenmerken die voor typering en gradering belangrijk kunnen zijn, evenals de ligging van de cellen in kenmerkende patronen. In een aantal mammacarcinomen liggen de cellen los van elkaar (Afb. K26, K27). Dit is het sterkst uitgesproken bij de carcinomen met totale dissociatie, waarbij dus alle cellen geïsoleerd liggen. De cellen zijn rond-ovaal, hebben goed begrensd basofiel cytoplasma en ronde matig polymorfe kernen. Deze cellen doen soms aan pathologische plasmacellen in een plasmocytoom denken. Als de dissociatie minder sterk is vinden we in de uitstrijkpreparaten naast solitair liggende cellen ook groepen. In de groepen zijn de celgrenzen echter duidelijk zichtbaar; het is alsof de tumorcellen tegen elkaar aanliggen zonder dat er echte samenhang is. Uit dit alles blijkt dat de groepering van de cellen in de uitstrijk zeer belangrijk is. Dit geldt met name voor kleincellige carcinomen, waarbij soms de in groepen gelegen cellen geen duidelijke kenmerken van maligniteit tonen. Men moet dan speciaal op de geïsoleerd liggende cellen letten om de diagnose carcinoom te kunnen stellen.

## III. Indirecte criteria

De aanwezigheid van bloed is normaal in een punctaat, macrofagen hebben in een mammapunctaat beslist geen relatie met maligniteit, lymfocyten komen voor bij het medullaire carcinoom. Celdebris, plaatselijk in de uitstrijk voorkomend, is een aanwijzing voor intraductaal carcinoom, slijm is uiteraard belangrijk voor de diagnose van het slijmvormend carcinoom. Bij carcinomen met een intraductale component kan ook kalkneerslag voorkomen.

Samenvattend wordt het mammacarcinoom gekenmerkt door hoofdzakelijk in groepen liggende onregelmatig gerangschikte cellen met vergrote, en in grootte en vorm variërende kernen. Het cytoplasma is meestal duidelijk aanwezig en goed begrensd een vrij grote hoeveelheid cytoplasma is niet ongebruikelijk. In het cytoplasma is meestal enige vacuolisatie. Nucleoli kunnen opvallend zijn maar ook groot, onregelmatig en multipel. Meestal zijn er naast groepen ook solitair gelegen tumorcellen; er is een geleidelijke overgang naar tumoren waar het celbeeld door de solitair gelegen cellen wordt gedomineerd.

Deze beschrijving geldt in feite alleen voor de middelgrootcellige en grootcellige carcinomen die dan ook in het algemeen gemakkelijk zijn te diagnostiseren. Kleincellige weinig polymorfcellige carcinomen kunnen diagnostische problemen geven en gemakkelijk worden gemist. Een celrijk punctaat bij een oudere vrouw moet altijd worden gewantrouwd. Belangrijk voor de diagnostiek zijn compacte groepen cellen met licht vergrote kernen, die bij nadere beschouwing toch enige kernpolymorfie tonen. Ook hier is naast de groepsgewijze rangschikking het voorkomen van dissociatie van cellen van belang omdat in benigne punctaten losliggende intacte epitheelcellen zeldzaam zijn.

Het zal duidelijk zijn dat in een aantal gevallen geen zekere diagnose kan worden gesteld. In alle grote reeksen mammapunctaten die zijn gepubliceerd komt dan ook de groep verdacht voor. In het cytologische laboratorium van het RRTI zijn er in navolging van Papanicolaou twee groepen: verdacht (Pap. III) en zeer verdacht (Pap. IV) zoals dit werd besproken op pag. 31.

Het is moeilijk de criteria voor de indeling in de Papanicolaou klasse III en IV nauwkeurig te omschrijven. Aangezien de verschillende medewerkers in het laboratorium meestal tot dezelfde classificatie komen moeten er toch objectieve overdraagbare criteria zijn. Ze zijn reeds beschreven op pag. 32 en komen nog ter sprake in het hoofdstuk Discussie.

Na deze uiteenzetting over de criteria van maligniteit, waarin de opvattingen en ervaring van het eigen laboratorium worden weergegeven, nog enige literatuurgegevens:

Schöndorf (1977, 1978) stelt dat er altijd twee belangrijke criteria van maligniteit aanwezig moeten zijn om tot een zekere diagnose te komen. De cytologische diagnostiek van maligniteit berust volgens hem vrijwel uitsluitend op kernveranderingen. Hij onderzocht de punctaten van 120 histologisch bewezen mammacarcinomen waarbij het volgende bleek:

1. Vergrote kernen en variatie in grootte en vorm zijn de meest betrouwbare criteria;
2. In de meeste gevallen zijn deze criteria voldoende om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen.

Kernen van tumorcellen zijn verscheidene malen groter dan de kernen van benigne cellen. De diameter varieert van 12-40  $\mu$ . Men kan snel een indruk krijgen van de afmeting door vergelijking met de in het punctaat aanwezige erythrocyten. Zelfs in tumoren met geringe kernpolymorfie geeft de afmeting van de kernen meestal de mogelijkheid van een correcte diagnose. Uitzondering is het kleincellige mammacarcinoom, waarin de kernen ongeveer dezelfde afmeting hebben als in het benigne mamma-epitheel. Het kleincellige carcinoom is daardoor moeilijk te diagnostiseren. Hulpmiddelen zijn de aanwezige matige kernpolymorfie en het verlies van samenhang van de cellen. Bij 15% van de mammacarcinomen zou de kernpolymorfie ontbreken, waardoor de kernen bij kleine vergroting opvallend monomorf zijn. Bij sterkere vergroting zijn dan echter toch onregelmatigheden van de kernmembraan zichtbaar (verdikking, onderbreking of onregelmatige contour). Door gestoorde mitose activiteit kunnen tumorcellen meerdere kernen hebben en ook kernfragmenten bevatten; er kunnen ook tumorreuscellen ontstaan. Atypische mitose figuren worden slechts zelden waargenomen; het aantal mitosen zou echter gewoonlijk bij carcinomen zijn toegenomen. Hyperchromasie en grof korrelig chromatine zijn minder belangrijk in mammapunctaten en worden daarom niet gedetailleerd besproken. Als indirecte tekenen van maligniteit worden genoemd celrijkdom van de punctaten en verlies van de samenhang tussen de cellen. Tot zover Schöndorf die evenals Franzén en Zajicek hoofdzakelijk de May-Grünwald Giemsa kleuring gebruikt. Het is opvallend dat bij Schöndorf veranderingen in de chromatine structuur bij het vaststellen van maligniteit geen rol spelen.

Dziura en Bonfiglio (1979) hebben een onderzoek naar de criteria van maligniteit gedaan gebruik makend van de Papanicolaou kleuring. Bij dit onderzoek werd uitgegaan van biopsiemateriaal, waarbij de bipten werden gepuncteerd. De op deze wijze verkregen cytologische preparaten waren dus optimaal vergelijkbaar met het histologische beeld in de directe omgeving van het steekkanaal. Geconcludeerd werd dat grote kernen, een grote variatie in kerngrootte en de aanwezigheid van macronucleoli specifiek zijn voor maligniteit maar als zodanig slechts voorkwamen bij een kleine groep van de onderzochte carcinomen. De afwezigheid van deze criteria sloot maligniteit dus niet uit. De grove chromatine structuur was een gevoeliger criterium, echter evenmin voor alle carcinomen geldend. Het belangrijkste en meest specifieke criterium in dit onderzoek was de kernoverlapping. Eén intraductaal en één invasief carcinoom hadden dit als enige criterium. Het was echter moeilijk de matige kernoverlapping bij sterke mastopathie te onderscheiden van de sterke overlapping bij carcinomen. Door tegelijkertijd de andere criteria en met name de chromatine structuur bij het onderzoek te betrekken kon men dan verder komen.

Tot besluit van dit literatuuroverzicht wordt Lopes Cardozo genoemd die in zijn Atlas of Clinical Cytology (1975) de cytologie van de mamma uitvoerig behandelt. Lopes Cardozo is een meer fijnzinnig waarnemer dan Schöndorf en de Stockholmse groep. Bij hem zijn de chromatine struc-

tuur, grootte en aantal van de nucleoli en ook de vacuolisatie in het cytoplasma van belang. In een latere publicatie (1982) geeft hij een opsomming van de criteria die hij belangrijk acht voor de cytologische diagnostiek van het mammacarcinoom:

- Maligniteit is bijna zeker als het merendeel van de kernen groter is dan  $14\mu$  (bij 30% van de carcinomen is echter de gemiddelde kern diameter kleiner dan  $12\mu$ ).
- De grootste kernen hebben een minstens tweemaal zo grote diameter als de kleinste (anisokaryose verhouding van 1:2).
- Onregelmatig chromatine patroon.
- Kernoverlapping in niet te dikke celgroepen.
- Diverse nucleoli zijn groter dan  $4\mu$  en de nucleoli variëren in grootte.
- Vijf of meer nucleoli per kern.
- Epitheelcellen in mitose.
- Het voorkomen van cellen met multipole kleine vacuolen (al of niet met rode korrels), die tegen elkaar gerangschikt kunnen liggen.
- Onregelmatige cel- en/of kernomtrek.
- Het voorkomen van veel solitair gelegen (gedissocieerde) cellen naast cellen van hetzelfde type in groepen voorkomend.
- De zogenaamde "Indian file" rangschikking (bij lobulaire carcinomen).

### 5.3.2. Cytologische typering

In het cytologische laboratorium van het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut is de typering van het mammacarcinoom summier. De meeste cytologische verslagen eindigen eenvoudig met de mededeling: "Deze tumorcellen passen in het beeld van een mammacarcinoom". Uiteraard wordt het slijmvormend carcinoom als een apart type vermeld en een enkele maal wordt met voorzichtigheid de mogelijkheid van een intraductaal carcinoom genoemd.

Punctaten van slijmvormende carcinomen bevatten meestal groepjes kleine tumorcellen met weinig polymorfe kernen en goed begrensd cytoplasma (Afb. K34, K36). In de MGG preparaten kan het slijm blauw of paars zijn gekleurd, meestal is het echter kleurloos. Een optisch leeg gebied in een preparaat kan slijm bevatten; er kan echter ook vet aanwezig zijn geweest. De aanwezigheid van slijm kan men vaststellen aan de vervorming van de erythrocyten in de uitstrijkrichting en aan de aanwezigheid van kleine luchtbelletjes, die tijdens het uitstrijken in het slijm terecht zijn gekomen (Afb. K35). Slijmvormende carcinomen kunnen ook minder goed gedifferentieerd zijn, waarbij de kernen groter zijn met prominente nucleoli en de tumorcellen de neiging hebben solitair te liggen.

De plaatselijk aanwezigheid van detritus (celdebris) en van solitair en in groepjes gelegen tumorcellen met matig polymorfe kernen en relatief vrij veel goed begrensd basofiel cytoplasma is een argument voor intraductale lokalisatie van een carcinoom. Uiteraard is de diagnose intraductaal carcinoom niet met zekerheid te stellen omdat in een cytologisch preparaat het bestaan van een infiltrerende component niet kan worden uitgesloten.

Zajicek heeft in eerste instantie een cytologische indeling gemaakt, die zoveel mogelijk in overeenstemming was met de histologische klassificatie (Zajicek 1974). Hiertoe werden 542 punctaten van mammacarcinomen opnieuw beoordeeld met het volgende resultaat:

Ductaal carcinoom	438 (80.8%)
Apocrien carcinoom	36 ( 6.6%)
Lobulair carcinoom	33 ( 6.1%)
Mucineus carcinoom	20 ( 3.7%)
Diverse zeldzame carcinomen	15 ( 2.8%)

In dit schema is het ductale carcinoom gekenmerkt door groepen tumorcellen die in meerdere of



mindere mate buisstructuren nabootsen. Solitair gelegen cellen zijn ook aanwezig; het aantal is afhankelijk van de differentiatiegraad. Minder goed gedifferentieerde tumoren hebben meer solitair gelegen tumorcellen. Het ductale carcinoom kan onderverdeeld worden in een kleincellig (21%), middelgrootcellig (52%) en grootcellig (27%) type.

Het apocriene carcinoom is gekenmerkt door grote cytoplasmarijke tumorcellen met goed begrensd cytoplasma, dat fijn gekorrelt is. Er kan celdebris in het punctaat aanwezig zijn, in dat geval is de histologische diagnose mogelijk comedocarcinoom.

Het lobulaire carcinoom bestaat uit solitair gelegen tumorcellen met goed begrensd cytoplasma en excentrisch gelegen weinig polymorfe kernen. Een aantal lobulaire carcinomen heeft niet dit cytologische beeld van uitsluitend solitair gelegen cellen maar bevat bovendien compacte groepen tumorcellen die de terminale gedeelten van de intralobulaire klierbuisjes nabootsen.

Het cytologische beeld van het slijmvormende carcinoom komt overeen met de beschrijving die reeds werd gegeven.

Tot de groep zeldzame carcinomen behoren de volgende tumoren:

Het papillaire carcinoom waarvan de punctaten veel bloed bevatten en een zeer groot aantal in groepen en ook solitair gelegen min of meer cilindrische tumorcellen. In de groepen liggen deze tumorcellen vaak in pallisade stand.

Het "acinic cell carcinoma" dat ronde kernen bevat met duidelijke nucleoli en relatief veel en slecht begrensd cytoplasma. De tumorcellen tonen overeenkomst met de cellen die in mamma-punctaten gedurende graviditeit en lactatie aanwezig zijn. Het acinic cell carcinoma van Zajicek is een cytologisch begrip; in de histologie is dit type niet bekend; deze tumoren werden histologisch als ductaal en medullair carcinoom geklassificeerd.

Het adenoid cystic carcinoma (cylindroom) werd slechts éénmaal aangetroffen. Het is gekenmerkt door "slijmbollen", die omgeven zijn door weinig polymorfe tumorcellen.

Plaveiselcelcarcinoom kwam slechts tweemaal voor in deze reeks. De ziekte van Paget waarbij een afstrijkpreparaat van de tepel werd gemaakt en waarbij bovendien een eventueel palpabele onderliggende tumor werd gepuncteerd. De tumorcellen zijn meestal groot en hebben ronde hyperchromatische kernen en prominente nucleoli.

Een carcinoom ontstaan in een intracanaliculair adenofibroom werd éénmaal gevonden.

Tot zover de eerste indeling die Zajicek heeft gemaakt. Volgens Zajicek heeft de WHO klassificatie het nadeel dat slechts 20% van de mammacarcinomen tot de speciale typen behoort en 80% wordt ingedeeld in de hoofdgroep "Invasive ductal carcinoma", die niet verder wordt onderverdeeld (NOS = not otherwise specified). Het feit dat 80% van de mammacarcinomen niet verder wordt onderverdeeld beperkt de klinische betekenis van deze klassificatie. Uiteraard heeft een cytologische klassificatie, die is gebaseerd op de histologische hetzelfde nadeel.

In 1976 heeft de Stockholmse groep daarom een nieuwe klassificatie gepubliceerd, die uitgaat van de vergelijking van tumorcellen met punctaten van benigne mamma afwijkingen (Wallgren en Zajicek, 1976; Zajicek in Koss, 1979). Men probeert dus na te gaan welke structuren in de mamma uitgangspunt zijn voor de verschillende typen tumorcellen. Voor deze nieuwe indeling werden 598 mammacarcinoom punctaten herbeoordeeld.

Het nieuwe schema is als volgt:

Duct cell:			
Ductal	221	37%	
Ductular-acinar	151	25%	
Monolayered	43	7%	
Dissociated	51	9%	
Acinic cell	59	10%	
Apocrine cell	41	7%	
Mucous cell	27	5%	
Classification not possible	5	1%	
Total	598		

Aangezien in deze klassificatie verscheidene nieuwe namen zijn gebruikt, waarvoor nog geen Nederlandse termen bestaan werd de Engelse benaming aangehouden.

Nieuw in dit schema is de indeling van het duct cell carcinoma in 4 typen, terwijl het lobulaire carcinoom is vervallen.

Duct cell carcinoma, ductal type is het meest voorkomende type. De tumorcellen liggen hoofdzakelijk in groepen, die buisstructuren nabootsen. De kernen zijn rond of ovaal en omgeven door een kleine hoeveelheid cytoplasma. Het "ductal type" zou uitgaan van intra- en extralobulaire buizen. Duct cell carcinoma, ductular-acinar type is gekenmerkt door "ductular-acinar clusters". Dit zijn afgeronde structuren waarin het cytoplasma zich in het centrum bevindt terwijl de kernen perifeer liggen. Er zijn bovendien zeer veel ronde of ovale naakte kernen aanwezig. Dit carcinoom type toont overeenkomst met punctaten van lobulaire hyperplasie en lobulaire fibroserende adenose. Dit suggereert dat het "ductular-acinar type" zou uitgaan van intralobulaire buizen en acini.

Duct cell carcinoma "monolayered en dissociated type" zijn gekenmerkt door vermindering of afwezig zijn van de samenhang tussen de cellen. Bij "monolayered type" liggen de cellen in één laag maar voor een deel nog in contact met elkaar. Bij het "dissociated type" liggen de cellen hoofdzakelijk volledig los van elkaar. Dit is dus het mammacarcinoom met totale dissociatie van de cellen. De tumorcellen hebben goed begrensd cytoplasma en weinig polymorfe meestal excentrisch gelegen kernen.

Histologisch werden de meeste carcinomen van dit type geklassificeerd als ductaal carcinoom en enkele als lobulair carcinoom. Bij vergelijking met de coupes blijken de losliggende cellen afkomstig te zijn uit gedilateerde buizen, die zijn opgevuld met tumorcellen. Deze twee typen worden geacht uit te gaan van de intralobulaire buizen.

Het acinic cell carcinoma was al in de eerste klassificatie van Zajicek opgenomen. In goed gedifferentieerd acinic cell carcinoma gelijken de tumorcellen op de acinuscellen (secernerende cellen) van de mamma gedurende zwangerschap en lactatie. Deze cellen hebben ronde kernen met prominente nucleoli en veel cytoplasma dat fijn gevacuoliseerd en gekorrelt is. Het cytoplasma is slecht begrensd waardoor het beeld ontstaat van syncytiale celverbanden of naakte kernen tegen een achtergrond van cytoplasma. Er kunnen acinus structuren zichtbaar zijn. Het acinic cell carcinoma wordt uiteraard geacht van intralobulaire oorsprong te zijn en met name uit te gaan van de acinuscellen. Histologisch werden de meeste carcinomen van dit type geklassificeerd als medullair carcinoom. Ook het apocrine cell carcinoma was reeds in de vorige klassificatie opgenomen en is daar besproken. De benigne apocriene metaplasie komt meestal voor in de efferente buizen. In de efferente (extralobulaire) buizen zou dus ook de oorsprong van het apocriene carcinoom moeten worden gezocht. Histologisch wordt het meestal geklassificeerd als ductaal carcinoom; als er intraductale necrose is als comedocarcinoom.

Het mucous cell carcinoma is al enkele malen ter sprake gekomen. Aangezien in de normale mamma geen slijmproducerende cellen voorkomen kan het uitgangspunt voor het slijmvormend carcinoom niet worden aangegeven.

Deze nieuwe indeling van de mammacarcinomen suggereert dat minstens 4 van de 7 cytologische typen (ductular-acinar, monolayered, dissociated en acinic cell carcinoma) hun oorsprong hebben in de lobulus. In deze serie van Zajicek is dit ongeveer de helft van het totale aantal carcinomen. Dit zou inhouden dat de lobulaire component van het mammaweefsel even belangrijk is voor het ontstaan van mammacarcinoom als het efferente (extralobulaire) buizensysteem. Deze opvatting is van theoretisch belang en wordt ook gesteund door histologisch onderzoek. Wellings c.s. (1977) konden waarschijnlijk maken dat het ductale carcinoma in situ niet ontstaat in grote klierbuizen maar in het overgangsgedebied van de extra- en intralobulaire ductus.

Lopes Cardozo (1975) heeft een eigen klassificatie, die voor een deel samengaat met de histologische maar ook zuiver cytologische typen bevat. De naamgeving is soms verwarrend omdat zo

nu en dan aan de histopathologie ontleende namen voor cytologische typen worden gebruikt:

1. Scirrhus. Hierbij gaan het histologische en cytologische begrip samen. Tengevolge van de sterk ontwikkelde bindweefsel component in de tumor is de punctie moeilijk uit te voeren en worden er slechts weinig en kleine veldjes carcinoomcellen geaspireerd. De groepjes tumorcellen tonen anisokaryose, matig tot sterk vergrote nucleoli, multipole vacuolisatie, een onregelmatige granuloreticulaire kernstructuur, soms sterk geëlongeerde kernen en sporadisch een mitose.
2. Het (cytologische) adenopapillaire type. Hiermee wordt geen papillair carcinoom bedoeld maar het ductale carcinoom van Zajicek, te verdelen in een klein-, middengroot- en grootcellig type.
3. Het medullaire carcinoom, waarmee het histologische type wordt bedoeld, is zo celrijk dat de cellen geen karakteristieke configuratie vormen maar in grote "wolken" liggen.
4. Het lobulaire carcinoom is gekenmerkt door multifocale tubulaire pseudoacineuze structuren (whorls) en rozet-vormige formaties. Dit zou het "ductular-acinar type" van Zajicek kunnen zijn.
5. Het Cocarde type van Castelain (1956,1957) is een zuiver cytologisch begrip waarbij één grote nucleolus in het centrum van een ronde kern ligt of in één van de foci van een ellipsvormige kern.
6. a) Het normale type van het slijmvormende carcinoom.  
b) Een zeldzame variant, het globucellulaire type van het colloid carcinoom, waarbij het slijm in de cellen aanwezig is en ook zegelringcellen kunnen voorkomen.
7. Het carcinoom met dissociatie van de tumorcellen (scattered cell type), een sterk gedifferentieerd carcinoom, dat kan uitgaan van verschillende histologische typen.
8. Het schuimcellig carcinoom (foamy large cell carcinoma of the breast) bestaat uit grote tumorcellen met sterk gevacuoliseerd cytoplasma. Dit zou een degeneratieve verandering kunnen zijn.
9. Het diffuus gekorrelde type is een andere benaming voor het apocriene carcinoom.
10. Het monomorfe cribriforme type, voorkomend bij oudere vrouwen. Dit is niet het cilindroom maar een carcinoom gekenmerkt door bleke weinig polymorfe kernen in tumorcellen die in de uitstrijk een geografisch patroon vormen.
11. Het (papillaire of medullaire) type met reuscelvorming bevat sporadisch cellen met grote polyploïde kernen met meerdere kleine nucleoli.
12. Het comedocarcinoom bevat necrotisch materiaal.
13. De ziekte van Paget.
14. Zeldzame primaire mammatumoren: plaveiselcelcarcinoom, melanoom, cilindroom en allerlei typen sarcomen.
15. Het mammacarcinoom bij de man.

Lopes Cardozo vindt evenals Zajicek de histologische klassificatie van het mammacarcinoom onvoldoende:

"For the cytologist the histological typing of breast tumours is unsatisfactory as yet. Perhaps time has come to classify these tumours more according to the cytological lines, just as has been done in tumours of the brain, the respiratory tract, in lymphomas, etc. This should also have its clinical impact."

#### 5.4. Niet epitheliale maligne tumoren

In de mamma kunnen alle weke-delen-sarcomen voorkomen zoals fibrosarcoom, liposarcoom en myxosarcoom. Ook maligne lymfomen kunnen zijn gelokaliseerd in de mamma.

#### 5.5. Een bijzondere plaats neemt de **phyllodestumor** of het **cystosarcoma phyllodes** in, niet in het

minst door de bijzondere benaming die stamt uit de tijd toen het woord sarcoom nog niet zo scherp was gedefinieerd als maligne tumor. Het is een snel groeiende als regel goedaardige tumor, die klinisch door zijn grootte de indruk kan geven een groot carcinoom te zijn. De tumor kan worden gedefinieerd als een intracanaliculair adenofibroom met een zeer sterke ontwikkeling van de bindweefsel component. Cytologische punctaten kunnen dan ook veel stromaelementen bevatten. De kernen uit dit stroma kunnen atypie tonen. Soms zijn ze monomorf en slechts weinig groter dan de kernen in adenofibromen; soms variëren ze sterk in grootte en vorm met grote nucleoli en veel mitosen. Er is zo een geleidelijke overgang van de benigne naar de zeldzaam voorkomende maligne vorm. De WHO klassificatie onderscheidt de phyllodes tumor in 3 categorieën: benigne, borderline en maligne.

## VI. PATIENTEN VAN HET ZUIDERZIEKENHUIS

### 6.1. Inleiding

Voor patiënten, die in verband met afwijkingen van de mamma de chirurgische polikliniek van het Zuiderziekenhuis (ZZH) bezoeken bestaat het onderzoekprogramma uit fysisch onderzoek, mammografie en cytologische punctie. Niet bij alle patiënten wordt een cytologische punctie gedaan omdat in principe alleen circumscripte palpabele afwijkingen worden gepuncteerd. Er wordt niet gepuncteerd bij vrouwen die alleen pijnklachten of niet sanguinolente afscheiding uit de tepel hebben, evenmin bij diffuse afwijkingen bij mastopathie. Er is ook een groep patiënten, die vage palpabele afwijkingen hebben, die cyclus afhankelijk zijn. Deze patiënten worden opnieuw onderzocht in een andere fase van de cyclus, na de menstruatie. Als er dan geen afwijkingen meer palpabel zijn wordt het onderzoek als beëindigd beschouwd. Een enkele maal wordt er ook een punctie verricht bij een verdacht mammogram zonder palpabele afwijking. Het aantal patiënten dat niet in aanmerking komt voor punctie bedraagt  $\pm 20\%$ .

In de periode 1974 tot en met 1978 werden mammapuncties verricht bij 727 patiënten. Verscheidene patiënten ondergingen puncties van meerdere afwijkingen; het totale aantal gepuncteerde afwijkingen bedroeg 900. Bij een aantal afwijkingen werd het cytologische onderzoek één of meerdere keren herhaald. Het totale aantal verrichte puncties bedroeg 1003. Tabel VI-1 geeft het aantal nieuwe patiënten per jaar. Tabel VI-2 toont het totale aantal gepuncteerde afwijkingen gespecificeerd naar jaar en Papanicolaou klasse.

Uiteraard werden de meeste mammapuncties verricht bij vrouwen. Het aantal gepuncteerde afwijkingen bij vrouwen bedroeg 859, bij mannen 41. Tabel VI-3 toont het aantal afwijkingen dat bij vrouwen en mannen werd gepuncteerd ingedeeld naar Papanicolaou klasse.

Tabel VI-1 AANTAL NIEUWE PATIENTEN PER JAAR - ZZH

Jaar	Aantal
1974	121
1975	184
1976	149
1977	135
1978	138
Totaal	727

Tabel VI-2 TOTALE AANTAL GEPUNCTEERDE AFWIJINGEN - ZZH INGEDEELD NAAR PAPANICOLAOU KLASSE

Pap. klasse	1974	1975	1976	1977	1978	Totaal
0	14	21	13	15	14	77
I	32	48	58	59	52	249
II	70	95	91	81	88	425
III	2	3	5	3	3	16
IV	2	1	2	-	2	7
V	21	30	29	24	22	126
Totaal	141	198	198	182	181	900

Tabel VI-3 AANTAL GEPUNCTEERDE AFWIJINGEN BIJ VROUWEN EN MANNEN - ZZH

Pap. klasse	Vrouwen	Mannen	Totaal
0	75	2	77
I	240	9	249
II	395	30	425
III	16	-	16
IV	7	-	7
V	126	-	126
Totaal	859	41	900

Tabel VI-4 SOLIDE AFWIJINGEN EN CYSTEN - ZZH

Pap. klasse	Solide	Cyste	Totaal
0	77	-	77
I	199	50	249
II	313	112	425
III	16	-	16
IV	7	-	7
V	126	-	126
Totaal	738	162	900

Tabel VI-4 geeft een verdeling in solide afwijkingen en cysten, ingedeeld naar Papanicolaou klasse. Het aantal cysten bedroeg 162, dit is 18% van het totale aantal gepuncteerde afwijkingen. Het grootste deel van de puncties werd verricht door de cytoloog; bij zijn afwezigheid werden de puncties uitgevoerd door een radiotherapeut (V. Sourek-Zikova) met vrij veel ervaring in de cytologische punctietechniek. Er is dus niet veel verschil te verwachten tussen puncties verricht door de cytoloog en de waarnemer; dit is in tegenstelling tot de bevindingen bij de patiënten van het RRTI, waar een aantal puncties werd verricht door minder ervarenen.

Bij 270 afwijkingen werd een definitieve diagnose gesteld door middel van histopathologisch onderzoek. Dit is 30% van het totale aantal gepuncteerde afwijkingen. Er werden 141 carcinoomen gevonden en 129 benigne afwijkingen. Bij zeven patiënten die niet werden geopereerd waren er voldoende klinische argumenten om met zekerheid de diagnose mammacarcinoom te stellen. Dit betreft inoperabele carcinoomen; de criteria die werden gebruikt voor de diagnostiek zullen worden uiteen gezet bij de bespreking van de carcinoomen.

Drie-en-tachtig gepuncteerde afwijkingen moesten uit het onderzoek worden uitgesloten omdat het niet mogelijk was voldoende gegevens te verkrijgen, hetzij doordat polikliniekkarten en ziektegeschiedenissen niet toegankelijk waren, hetzij doordat de patiënt zich aan het verdere onderzoek had onttrokken voordat er een definitieve diagnose was gesteld. Over bleef een groep van 540 niet geopereerde afwijkingen waarvan de klinische gegevens beschikbaar waren. Om een indruk te geven van de follow-up periode die door de klinicus nodig werd geoordeeld of afhankelijk van het gedrag van de patiënt realiseerbaar was werd de volgende indeling gemaakt: een follow-up periode van twee jaar of langer, één tot twee jaar, kleiner dan één jaar en geen follow-up.

In iedere groep zijn twee mogelijkheden: de patiënt wordt ontslagen uit behandeling en controle of de patiënt krijgt wel een afspraak voor een volgende poliklinische controle maar komt niet terug. Aangezien de periode twee jaar en langere follow-up als bewijzend voor het goedaardig zijn van de afwijking wordt beschouwd is deze groep niet gesplitst in ontslagen respectievelijk niet meer teruggekomen. Tot deze groep behoren 312 gepuncteerde laesies. De follow-up periode was 228 maal korter dan twee jaar. Hoewel deze 228 gepuncteerde laesies in feite door de te korte follow-up buiten het kader van het onderzoek vielen zijn ze toch geanalyseerd. Dit houdt in dat van vrijwel de totale groep patiënten met borstklachten uit een periode van vijf jaar gegevens bekend zijn en nauwkeurig is vastgesteld hoe het beleid was en waar de genomen beslissingen op berustten.

Tabel VI-5 en VI-6 geven een overzicht van alle punctaten gesplitst in de bovenbeschreven groepen en ingedeeld in de vijf onderzoekjaren; tabel VI-7 geeft de verschillende groepen onderverdeeld in de Papanicolaou klassen.

Tabel VI-5 OVERZICHT VAN ALLE GEPUNCTEERDE AFWIJKINGEN - ZZH

	1974	1975	1976	1977	1978	Totaal
Histologisch onderzoek verricht:						
carcinoom	21	33	32	27	28	141
benigne	14	36	35	30	14	129
Geen histologisch onderzoek verricht:						
klinisch carcinoom	3	-	3	1	-	7
klinisch benigne:						
follow-up $\geq$ 2 jaar	50	59	72	62	69	312
1-2 jaar	12	16	13	9	10	60
< 1 jaar	11	26	9	27	22	95
Geen follow-up	19	13	12	10	19	73
Onvoldoende gegevens	11	15	22	16	19	83
<b>Totaal</b>	<b>141</b>	<b>198</b>	<b>198</b>	<b>182</b>	<b>181</b>	<b>900</b>

Tabel VI-6 GEPUNCTEERDE AFWIJKINGEN IN DE VERSCHILLENDE FOLLOW-UP PERIODEN INGEDEELD IN "ONTSLAGEN" EN "NIET TERUGGEKOMEN" - ZZH

Follow-up	Ontslagen	Niet teruggekomen	Totaal
1 - 2 jaar	29	31	60
< 1 jaar	48	47	95
Geen	34	39	73

Tabel VI-7 OVERZICHT VAN ALLE GEPUNCTEERDE AFWIJINGEN INGEDEELD NAAR PAPANICOLAOU KLASSE - ZZH

	0	I	II	III	IV	V	Totaal
Histologisch onderzoek verricht:							
carcinoom	2	2	4	10	6	117	141
benigne	10	36	80	3	-	-	129
Geen histologisch onderzoek verricht:							
klinisch carcinoom	1	1	-	-	1	4	7
klinisch benigne:							
follow-up $\geq$ 2 jaar	31	103	176	2	-	-	312
f-u 1-2 jr ontslagen	6	8	15	-	-	-	29
f-u 1-2 jr niet terug	3	10	18	-	-	-	31
f-u $\leq$ 1 jr ontslagen	6	16	26	-	-	-	48
f-u $\leq$ 1 jr niet terug	2	15	30	-	-	-	47
F-u geen, ontslagen	5	11	16	1	-	1	34
F-u geen, niet terug	3	10	26	-	-	-	39
Onvoldoende gegevens	8	37	34	-	-	4	83
Totaal	77	249	425	16	7	126	900

Een analyse van de redenen waarom de patiënten de chirurgische polikliniek bezochten valt buiten het kader van dit onderzoek. Om toch hierover een indruk te verkrijgen werd van 100 patiënten uit de jaren 1976 en 1978 de indicatie voor het mamma-onderzoek genoteerd. Het resultaat is vermeld in tabel VI-8.

Tabel VI-8 INDICATIES VOOR HET MAMMA-ONDERZOEK BIJ 100 PATIENTEN

"Tumor" gevoeld	50
Pijn	19
"Tumor" + pijn	20
Trauma	3
Ontsteking	2
Bloederig vocht uit de tepel	1
Ingetrokken tepel + eczeem	1
Verwijzing via een andere polikliniek	4
Totaal	100

## 6.2. Gepuncteerde mamma-afwijkingen van patiënten waarbij geen histopathologisch onderzoek werd verricht.

### 6.2.1. Afwijkingen zonder follow-up.

Dit betreft 63 patiënten die na voltooiing van het onderzoek één keer op de polikliniek terugkwamen om geïnformeerd te worden over de uitslag van het onderzoek en een eventuele behande-



ling. Negen-en-twintig patiënten werden daarna uit de controle ontslagen, 34 kregen een nieuwe afspraak maar kwamen niet terug.

6.2.1.1. Negen-en-twintig patiënten werden ontslagen na het beëindigen van het onderzoek (27 vrouwen en 2 mannen), bij wie 34 afwijkingen werden gepuncteerd (32 bij vrouwen en 2 bij mannen).

Tabel VI-9 geeft een overzicht van de bij deze patiënten behorende gegevens.

Tabel VI-9 GEGEVENS BETREFFENDE DE PATIENTEN DIE NA BEEINDIGING VAN HET ONDERZOEK WERDEN ONTSLAGEN - ZZH

Pap. klasse	v		Mamma		Puncties			S		C		Paip.		Röntgen			Totaal
	v	m	l	r	B	A	?	S	C	-	+	-	+	?			
0	5	-	3	2	3	2	-	5	-	4	1	4	1	-	5		
I	9	2	6	5	8	-	3	10	1	10	1	9	-	2	11		
II	16	-	6	10	16	-	-	11	5	15	1	10	-	6	16		
III	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-	1	1	-	-	1		
IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
V	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	1		
Totaal	32	2	15	19	29	2	3	28	6	29	5	24	1	9	34		

In de groep Pap. 0 is één patiënt (85 jaar) met sanguinolente afscheiding uit de tepel, hierdoor klinisch verdacht en tevens met een verdachte mammografie. Het advies was operatie, patiënt weigerde dit echter.

In de groep Pap. I werd bij een man met gynaecomastie een kleine cyste gepuncteerd. Dit is een bijzondere bevinding, het is namelijk de enige cyste die in de onderzochte groep patiënten bij een man werd aangetroffen. Eveneens tot groep Pap. I behoort een man met gynaecomastie, bij palpatie verdacht voor maligniteit, waarbij geen mammografie werd verricht. Er werd excisie geadviseerd maar de patiënt weigerde.

Tot de groep Pap. II behoren twee patiënten met een trauma van de mamma en een haematoom. Bij één van deze patiënten was de palpatie aanvankelijk verdacht maar later niet meer. Bij beide patiënten was de mammografie negatief. Het cytologische onderzoek was verdacht voor maligniteit (Pap. III) bij een 87-jarige vrouw met een bij palpatie verdachte tumor in de rechter mamma. Naar aanleiding van de klinische en cytologische bevindingen (de mammografie was negatief) werd operatie geadviseerd, hetgeen patiënt weigerde.

De classificatie Pap. V kreeg het mammapunctaat bij een 85-jarige vrouw met een grote tumor in de rechter mamma (7x5 cm), klinisch imponerend als carcinoom. Mammografie werd niet verricht. Ook deze bejaarde dame, lijdend aan M. Parkinson, weigerde chirurgische behandeling. Er waren dus vier patiënten bij wie operatie werd geadviseerd maar die dit weigerden.

De gegevens betreffende de overige patiënten zijn als volgt: Bij drie afwijkingen was er geen follow-up wegens vertrek naar een andere plaats. Vier gepuncteerde afwijkingen waren consulten van andere afdelingen in het ziekenhuis. Bij één van deze patiënten werden 2 cysten gepuncteerd. De afwijkingen in de mamma waren echter niet van belang omdat ze tevens een inoperabel maagcarcinoom had. Eén patiënt met een induratie na een mastitis wilde niet onder controle blijven. Achttien vrouwen en één man bij wie de uitslag van het cytologische onderzoek negatief was en bij wie er klinisch en röntgenologisch geen aanwijzingen voor maligniteit waren werden ontslagen; controle werd niet nodig geacht.

6.2.1.2. Vier-en-dertig patiënten (30 vrouwen en vier mannen) kregen wel een afspraak voor een controle polikliniekbezoek; ze kwamen echter niet terug. Bij deze 34 patiënten werden 39 afwijkingen gepunteerd (33 bij vrouwen en zes bij mannen); er waren 33 solide afwijkingen en zes cysten. Tabel VI-10 geeft een overzicht van de betreffende gegevens, ingedeeld naar Papanicolaou klassen.

Tabel VI-10 PATIENTEN DIE NIET TERUGKWAMEN VOOR CONTROLE - ZZH

Pap. klasse	v		Mamma		Puncties			Palp.		Röntgen			Totaal
	v	m	l	r	B	A	?	S	C	-	+	?	
0	3	-	2	1	2	-	1	3	-	3	-	-	3
I	10	-	9	1	8	1	1	7	3	10	-	-	10
II	20	6	16	10	26	-	-	23	3	24	2	7	26
III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totaal	33	6	27	12	36	1	2	33	6	37	2	7	39

Tweemaal was het fysische onderzoek verdacht en tweemaal de mammografie. Het cytologische onderzoek leverde geen verdachte of positieve uitkomsten op:

Bij een patiënt met een ingetrokken tepel en een verdachte mammografie werd lokale excisie geadviseerd. Patiënt voelde hier niet veel voor; besloten werd één maand af te wachten. Deze patiënt is niet teruggekomen. Bij één patiënt was het fysische onderzoek aanvankelijk verdacht, de mammografie negatief. Terugkomend op de polikliniek na de cytologische punctie, waarbij een kleine hoeveelheid vocht werd verkregen, was er geen duidelijke afwijking meer palpabel. Het punctaat uit deze afwijking toonde het beeld van mastopathie met enige atypie van het epitheel (Pap. II). Zekerheidshalve vroeg de cytoloog lokale excisie. Dit is niet gebeurd omdat er geen verdachte afwijking meer palpabel was. Patiënt kreeg een afspraak voor controle na 6 maanden; ze kwam niet terug.

Bij één patiënt was het mammografische onderzoek verdacht, het fysische onderzoek niet, bij de punctie werd een cyste gevonden. Uit het bovenstaande blijkt dat er in deze groep slechts één patiënt was waar de chirurg lokale excisie aangewezen achtte; de overige patiënten werden gerustgesteld. Zekerheidshalve werd een poliklinische controle afgesproken na een periode variërende van twee weken tot één jaar. De patiënten vonden het blijkbaar zelf niet nodig terug te komen.

## 6.2.2. Patiënten met gepunteerde mamma-afwijkingen die tot maximaal één jaar poliklinisch werden vervolgd.

6.2.2.1. Patiënten die in deze periode uit de controle werden ontslagen. Dit betreft 46 patiënten (38 vrouwen en 8 mannen) bij wie 48 afwijkingen werden gepunteerd (40 bij vrouwen en 8 bij mannen). Er werden 45 solide afwijkingen gepunteerd en 3 cysten. Tabel VI-11 verstrekt alle gegevens.

Uit deze tabel blijkt dat het cytologische onderzoek altijd negatief was. Bij acht afwijkingen werd geen mammografie verricht, dit betreft zes afwijkingen bij mannen en twee bij vrouwen: een cyste en een knobbeltje in het littekengebied van een vroeger geëxideerde benigne afwijking.

Tabel VI-11 PATIENTEN DIE TOT MAXIMAAL 1 JAAR WERDEN GECONTROLEERD EN WERDEN ONTSLAGEN - ZZH

Pap. klasse	v		Mamma		Punctie			S		Palp.		Röntgen			Totaal
	v	m	l	r	B	A	?	S	C	-	+	-	+	?	
0	5	1	4	2	6	-	-	6	-	5	1	4	1	1	6
I	13	3	8	8	16	-	-	16	-	16	-	10	3	3	16
II	22	4	14	12	25	-	1	23	3	25	1	21	1	4	26
III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totaal	40	8	26	22	47	-	1	45	3	46	2	35	5	8	48

Het fysische onderzoek was tweemaal verdacht en het mammografische onderzoek vijfmaal.

Eén patiënt verwezen via de interne polikliniek had een ingetrokken tepel, er waren geen palpabele afwijkingen maar op het mammogram was een verdachte afwijking te zien boven de tepel. De cytologische punctie leverde geen cellen op. De patiënt werd gecontroleerd op de interne poli, na 3 maanden werd de mamma-afwijking niet meer vermeld.

Eén patiënt had een grote tumor (8x10 cm) in de linker mamma, klinisch verdacht, bij punctie werd een cyste gevonden. Bij controle na 4 maanden was er geen afwijking meer palpabel. Bij één patiënt met een verdachte mammografie werd bij punctie alleen een cyste gevonden. Over blijven drie patiënten met een verdachte mammografie en bij fysisch en cytologisch onderzoek geen aanwijzingen voor maligniteit. Deze drie vrouwen (40, 42 en 21 jaar oud) werden 3 tot 6 maanden vervolgd en daarna ontslagen.

Bij één patiënt (36 jaar) toonde het cytologische onderzoek het beeld van mastopathie met atypie. Zekerheidshalve werd lokale excisie en histopathologisch onderzoek gevraagd. Aangezien bij fysisch onderzoek de mamma diffuus korrelig was met het beeld van mastopathie en zonder omschreven tumoren werd excisie niet nodig geacht. Het mammografische onderzoek was negatief. De patiënt werd binnen 2 maanden uit de controle ontslagen.

6.2.2.2. Patiënten met een follow-up tot één jaar die een afspraak voor controle kregen maar niet zijn teruggekomen.

Deze groep bestaat uit 41 patiënten (35 vrouwen en 6 mannen) bij wie 47 afwijkingen werden gepuncteerd (41 bij vrouwen en zes bij mannen). Er waren 35 solide afwijkingen en 12 cysten.

Tabel VI-12 verstrekt de gegevens.

Tabel VI-12 PATIENTEN DIE TOT MAXIMAAL 1 JAAR WERDEN GECONTROLEERD EN DAARNA NIET MEER ZIJN TERUGGEKOMEN - ZZH

Pap. klasse	v		Mamma		Punctie			S		Palp.		Röntgen			Totaal
	v	m	l	r	B	A	?	S	C	-	+	-	+	?	
0	2	-	1	1	1	1	-	2	-	2	-	2	-	-	2
I	14	1	9	6	14	-	1	12	3	13	2	11	3	1	15
II	25	5	14	16	30	-	-	21	9	30	-	18	6	6	30
III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totaal	41	6	24	23	45	1	1	35	12	45	2	31	9	7	47

Bij deze groep patiënten waren geen verdachte of positieve cytologische punctaten; het fysische onderzoek was in eerste instantie bij twee patiënten verdacht, de mammografie was negenmaal verdacht. Zevenmaal werd er geen röntgenologisch onderzoek verricht, waarvan viermaal bij patiënten met gynaecomastie.

Bij één patiënt werd het fysische onderzoek in eerste instantie als verdacht beoordeeld, de mammografie eveneens. Het cytologische onderzoek was tweemaal negatief. In tweede instantie beoordeelde de chirurg de afwijking als cysteuze mastopathie. Bij controle na 4 maanden bleek de afwijking stationair te zijn; patiënt is daarna niet meer teruggekomen.

Bij de tweede patiënt met verdacht fysisch onderzoek (ingetrokken tepel) en verdachte mammografie werd bij punctie een cyste aangetroffen.

Bij zeven patiënten waren er bij fysisch onderzoek geen aanwijzingen voor maligniteit, terwijl het mammografische onderzoek verdacht was. Eén patiënt had een mastitis, éénmaal bestond er een oud litteken van een excisie biopsie, driemaal werd er een cyste gevonden. Bij deze vijf patiënten kon er dus een verklaring worden gegeven voor het abnormale mammogram, zonder dat er sprake was van maligniteit. Bij de zesde patiënt waren er bij poliklinische controle geen palpatoire afwijkingen meer te vinden, bij de laatste patiënt werd het mammografische onderzoek na ± één jaar herhaald; er waren toen geen aanwijzingen meer voor maligniteit.

### 6.2.3. Patiënten met een follow-up periode van één tot twee jaar.

6.2.3.1. Vijf-en-twintig patiënten (22 vrouwen en drie mannen) werden één tot twee jaar poliklinisch vervolgd en daarna ontslagen uit de controle. Deze patiënten hadden in totaal 29 afwijkingen (25 bij vrouwen en vier bij mannen). Er waren in deze groep 28 solide afwijkingen en één cyste.

Tabel VI-13 geeft de betreffende gegevens.

Tabel VI-13 PATIENTEN MET EEN FOLLOW-UP PERIODE VAN 1 TOT 2 JAAR DIE WERDEN ONTSLAGEN - ZZH

Pap. klasse	v		Mamma		Punctie			Palp.		Röntgen			Totaal
	v	m	l	r	B	A	?	S	C	-	+	?	
0	6	-	3	3	4	2	-	6	-	6	-	-	6
I	8	-	5	3	6	2	-	7	1	8	-	-	8
II	11	4	6	9	13	-	2	15	-	15	-	1	15
III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totaal	25	4	14	15	23	4	2	28	1	29	-	1	29

Het cytologische onderzoek was nooit verdacht of positief, het fysische onderzoek evenmin. In tegenstelling hiermee was de mammografie vijfmaal verdacht: driemaal bij vrouwen en tweemaal bij mannen. Bij een patiënt met een verdachte mammografie bestond een abcederende mastitis, bij de twee andere vrouwen met verdacht röntgenonderzoek was de klinische diagnose mastopathie; ook bij de twee mannen met gynaecomastie waren er klinisch noch cytologisch aanwijzingen voor maligniteit. Er werd dan ook geen excisie verricht.

6.2.3.2. Patiënten met een follow-up periode van één tot twee jaar, die wel een controle afspraak kregen maar niet terugkwamen. Deze groep bestaat uit 31 patiënten (30 vrouwen en één man) bij wie 31 afwijkingen werden gepuncteerd. Er zijn 25 solide afwijkingen en 6 cysten.

Tabel VI-14 geeft een overzicht van de gegevens.

Tabel VI-14 PATIENTEN MET EEN FOLLOW-UP VAN 1 TOT 2 JAAR DIE ZICH DAARNA AAN DE CONTROLE ONTTROKKEN - ZZH

Pap. klasse	v		Mamma		Puncties			S		Palp.		Röntgen			Totaal
	v	m	l	r	B	A	?	S	C	-	+	-	+	?	
0	3	-	-	3	2	1	-	3	-	3	-	2	1	-	3
I	10	-	8	2	10	-	-	10	-	8	2	8	1	1	10
II	17	1	7	11	18	-	-	12	6	16	2	15	3	-	18
III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totaal	30	1	15	16	30	1	-	25	6	27	4	25	5	1	31

Het cytologische onderzoek was in geen van deze gevallen verdacht of positief; het fysische onderzoek was viermaal verdacht voor maligniteit, het mammografische onderzoek vijfmaal. Eén patiënt had een afwijking aan de tepel verdacht voor M. Paget; de afwijking is spontaan genezen. Bij een 91-jarige patiënt werd een verdachte afwijking gepalpeerd in een littekengebied waar drie jaar geleden een lokale excisie was verricht wegens carcinoom. Aangezien cytologisch en röntgenologisch onderzoek negatief waren werd afgewacht; de afwijking is verdwenen. Bij de derde patiënt werd in een oud littekengebied een min of meer verdachte afwijking gepalpeerd. Bij punctie bleek er een cyste te bestaan. Bij de vierde patiënt met verdacht fysisch onderzoek bleek een vast aanvoelende tumor een abcederende mastitis te zijn. Bij één patiënt kon het verdachte mammogram worden verklaard door een status na mamma-reductie; bij een tweede patiënt met een verdachte mammografie werd een cyste gevonden. Bij de overige drie patiënten (2 vrouwen en één man) met verdachte mammografie werd afgewacht omdat er fysisch en cytologisch geen aanwijzingen voor maligniteit waren. Dit lijkt terecht te zijn omdat er in een periode variërend van één jaar tot één jaar en negen maanden geen aanwijzingen voor een maligne afwijking werden gevonden.

6.2.4. **Patiënten met mamma-afwijkingen waarbij geen histopathologisch onderzoek werd verricht en die twee jaar of langer onder controle zijn geweest.**

Voor het vaststellen van de betrouwbaarheid van de cytologische punctiediagnostiek in samenhang met fysisch onderzoek en mammografie is het noodzakelijk bij de niet geopereerde patiën-

Tabel VI-15 PATIENTEN MET EEN FOLLOW-UP PERIODE VAN 2 JAAR OF LANGER - ZZH

Pap. klasse	v		Mamma		Puncties			S		Palp.		Röntgen			Totaal	
	v	m	l	r	B	A	?	S	C	-	+	?	-	+		?
0	31	-	21	10	20	9	2	31	-	28	2	1	27	3	1	31
I	100	3	51	52	91	4	8	74	29	99	2	2	83	13	7	103
II	175	1	100	76	162	4	10	111	65	163	11	2	142	22	12	176
III	2	-	1	1	1	-	1	2	-	2	-	-	2	-	-	2
IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totaal	308	4	173	139	274	17	21	218	94	292	15	5	254	38	20	312

ten vrijwel met zekerheid het bestaan van een maligne aandoening uit te sluiten. Daarom werd een ruime observatieperiode gekozen van minimaal twee jaar zoals werd uiteengezet in Hoofdstuk III. Aan deze voorwaarde voldeden 242 patiënten (238 vrouwen en vier mannen). Bij deze patiënten werden 312 afwijkingen in de mamma gepuncteerd, 308 bij vrouwen en vier bij mannen. Negen-en-twintig afwijkingen werden tweemaal gepuncteerd, twee afwijkingen driemaal. Er waren 218 solide afwijkingen en 94 cysten. De gegevens zijn samengevat in tabel VI-15. Eén-en-dertig punctaten bevatten geen epitheel en werden dus als Pap. 0 geclassificeerd; dit is 10% van het totale aantal gepuncteerde afwijkingen. Twee punctaten waren verdacht voor maligniteit (Pap. III). Er waren geen punctaten zeer verdacht of bewijzend voor maligniteit (Pap. IV en V). Het fysische onderzoek was 15 maal verdacht voor maligniteit; de mammografie 38 maal.

6.2.4.1. Er zijn dus twee mamma-afwijkingen waarbij het cytologische onderzoek verdacht was voor maligniteit. De eerste patiënt, een 47-jarige vrouw, had een palpabele afwijking mediaal boven in de linker mamma; deze afwijking was niet scherp begrensd, een plaque. Het mammografische onderzoek was negatief. Het cytologische punctaat was celrijk met veel naaktkernige cellen, veldjes benigne mamma-epitheel en plaatselijk velden apocriene cellen. Het punctaat paste dus bij fibrocysteuze mastopathie. Er waren echter bovendien verscheidene groepjes epitheelcellen aanwezig met grote enigszins onregelmatige kernen; deze cellen waren bovendien onregelmatig gerangschikt. Door de aanwezigheid van deze cellen werd het punctaat beoordeeld als verdacht voor maligniteit. Aangezien er bij palpatie geen circumscripte tumor aanwezig was, alleen een diffuus wat vaster gebied, besloot de chirurg drie maanden af te wachten. Aangezien na drie maanden de toestand stationair was werd opnieuw afgewacht, nu vier maanden. Toen werd een weerstand gevoeld op een andere plaats, centraal boven in de linker mamma. Bij punctie bleek dit een cyste te zijn. Patiënt werd hierna zeven jaar geobserveerd; er waren geen afwijkingen meer palpabel. Bij deze patiënt bestond dus het bekende cytologische probleem van het mammapunctaat dat grotendeels uit benigne cellen bestaat, passend bij het beeld van mastopathie of adenofibroom en waarin een klein aantal atypische cellen aanwezig is. De ervaring leert dat er bij een dergelijk cytologisch beeld vrijwel nooit sprake is van een carcinoom. Bij herbeoordeling zou dit punctaat nu een Papanicolaou klasse II hebben gekregen, waarbij mogelijk toch zekerheids-halve lokale excisie zou zijn geadviseerd.

De tweede patiënt met verdachte cytologie was een 31-jarige vrouw met een tumor mediaal boven in de rechter mamma. Bij fysisch onderzoek waren er geen aanwijzingen voor maligniteit. Patiënt was zwanger (twee weken over tijd). Het cytologische verslag luidde als volgt: "Het punctaat bevat sanguis, enkele macrofagen, verscheidene groepen cytoplasmarijke epitheelcellen en veel mamma-epitheel met licht vergrote kernen en met onregelmatige rangschikking. Mijns inziens is dit nog goedaardig maar maligniteit is toch niet met zekerheid uit te sluiten. Lokale excisie dient overwogen te worden." De chirurg heeft inderdaad lokale excisie overwogen maar is hier toch niet toe overgegaan. Gegevens over deze patiënt ontbreken hierna tot ze 2½ jaar later terug kwam weer met een weerstand mediaal boven in de rechter mamma. Het mammografische onderzoek toonde het beeld van fibrocysteuze mastopathie; het cytologische punctaat eveneens. Er waren dus geen aanwijzingen voor maligniteit. Patiënt is hierna nog één jaar vervolgd; in deze tijd is de afwijking minder duidelijk geworden. Er zijn dus bij deze patiënt geen aanwijzingen voor een maligne aandoening. Het eerste cytologische punctaat werd herbeoordeeld. Het punctaat is celrijk met naaktkernige cellen, veel velden mamma-epitheel en vrij veel apocriene cellen. Het mamma-epitheel heeft inderdaad licht vergrote kernen en is wat onregelmatig gerangschikt. De apocriene cellen hebben sterk in grootte variërende kernen. Bij apocriene cellen is dit echter geen aanwijzing voor maligniteit. Bij de herbeoordeling werd dit punctaat niet meer verdacht genoemd. Mogelijk berust de gevonden atypie op beginnende veranderingen onder invloed van de zwangerschap; er zijn echter (nog) geen duidelijk acinuscellen aanwezig.

6.2.4.2. Vijftienmaal was het fysische onderzoek verdacht voor maligniteit. Bij één patiënt, een 52-jarige vrouw, waren het fysische onderzoek en de mammografie beide verdacht. Bij punctie werd een cyste gevonden.

Veertienmaal was het fysische onderzoek verdacht terwijl er röntgenologisch en cytologisch geen aanwijzingen waren voor maligniteit. Achtmaal bleek de bij palpatie verdachte afwijking een cyste te zijn. Tweemaal bestond de verdachte afwijking uit een ingetrokken tepel met bij palpatie een onscherp begrensd vaster gebied in de mamma. Eénmaal werd een M. Paget overwogen, éénmaal was er een verdachte weerstand in een oud littekengebied en tweemaal werd een afwijking gepalpeerd waarbij de differentiële diagnose was mastopathie of carcinoom. Bij deze patiënten met een in eerste instantie verdacht fysisch onderzoek werd, mede in verband met de negatieve mammografie en cytologie, geen excisie en histologisch onderzoek verricht.

6.2.4.3. Zeven-en-dertig maal was het mammografische onderzoek verdacht, terwijl er bij fysisch onderzoek geen aanwijzingen waren voor maligniteit en evenmin bij het cytologische onderzoek.

Zevenmaal was er een plaatselijk onregelmatig begrensde schaduw, die bij cytologische punctie op een cyste bleek te berusten. Bij de 30 niet cysteuze afwijkingen toonde de mammografie 19 maal een onregelmatig begrensde schaduw en tienmaal een schaduw met microcalcificaties. Tenslotte was er één verdacht mammogram waarvan geen nadere beschrijving bekend is. Bij deze patiënten werd omdat noch het fysische onderzoek noch het cytologische onderzoek aanwijzingen voor maligniteit opleverden afgezien van excisie. Dit blijkt achteraf terecht te zijn: de patiënten bleven meer dan twee jaar onder controle en er zijn geen maligne afwijkingen aangetoond. Het blijkt dus dat 37 maal het mammografische onderzoek foutief verdacht of positief was. Dit is op een totaal aantal van 312 onderzochte afwijkingen 11,9%. Als de chirurg er naar streeft het aantal operatieve ingrepen zo klein mogelijk te houden moet hij dus de verantwoording nemen bij een aantal patiënten het voor maligniteit verdachte mammogram buiten beschouwing te laten. Dit is inderdaad een grote verantwoording; blijkt er achteraf toch een carcinoom aanwezig te zijn dan is er kostbare tijd verloren gegaan. Bij de bespreking van de patiënten bij wie histologisch onderzoek is verricht, zal blijken dat er nooit een belangrijke vertraging is opgetreden.

#### 6.2.5. **Maligne processen zonder histologisch onderzoek**

Zeven patiënten hadden een afwijking in de mamma die klinisch maligne was, maar waarbij geen histologisch onderzoek werd verricht. Deze patiënten worden besproken op pag. xx tezamen met de mammacarcinomen, die wel histologisch zijn bevestigd.

### 6.3. **Mamma-afwijkingen waarbij histologisch onderzoek werd verricht.**

#### 6.3.1. **Benigne afwijkingen**

Bij 129 afwijkingen vond kortere of langere tijd nadat er een cytologische punctie was verricht een chirurgische ingreep plaats waarbij weefsel werd verkregen voor histologisch onderzoek. Dit betrof 122 benigne afwijkingen bij vrouwen en zeven bij mannen.

Tabel VI-16 geeft de histopathologische diagnoses, de Papanicolaou klassen en de overige gegevens.

In deze tabel met benigne afwijkingen komt een cystosarcoma phyllodes voor. Deze tumor toonde histologisch geen kenmerken van maligniteit; volgens de moderne nomenclatuur is phyllodes tumor in dit geval een betere benaming.

Uit de tabel valt af te lezen dat er bij deze 129 benigne laesies geen foutief positieve (Pap. V) beoordelingen waren en evenmin zeer verdachte (Pap. IV) punctaten. Slechts drie punctaten waren ten onrechte als verdacht (Pap. III) beoordeeld, één bij een adenofibroom en twee bij fibrocysteuze mastopathie.

Tabel VI-16 GEGEVENS BETREFFENDE DE HISTOLOGISCH BEVESTIGDE BENIGNE AFWIJKINGEN - ZZH

Histologische diagnose	Papanicolaou					Mamma		Puncties			Paalp.			Röntgen			Totaal			
	0	I	II	III	IV	V	i	r	B	A	?	S	C	-	+	?		-	+	?
Adenofibroom	-	5	21	1	-	-	14	13	25	-	2	27	-	21	5	1	17	7	3	27
Fibrocysteuze mastopathie	5	14	37	2	-	-	29	29	51	4	3	40	18	46	10	2	40	16	2	58
Papilloom/papillomatose	-	3	8	-	-	-	5	6	11	-	-	9	2	10	1	-	8	1	2	11
Lipoom	2	4	1	-	-	-	4	3	7	-	-	7	-	7	-	-	7	-	-	7
Mastitis	1	4	4	-	-	-	3	6	9	-	-	9	-	3	6	-	7	2	-	9
Litteken-reactie	-	1	-	-	-	-	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-	1	-	-	1
Veinecrose	-	1	1	-	-	-	1	1	2	-	-	2	-	-	1	1	1	-	1	2
Epitheelcyste	-	1	-	-	-	-	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-	1	-	-	1
Geen afwijking gevonden	1	2	2	-	-	-	3	2	5	-	-	5	-	3	2	-	4	1	-	5
Phyllodes tumor	-	-	1	-	-	-	-	1	1	-	-	1	-	1	-	-	1	-	-	1
Gynaecomastie	1	1	5	-	-	-	4	3	6	-	1	7	-	6	1	-	2	-	5	7
Totaal	10	36	80	3	-	-	65	64	119	4	6	109	20	99	26	4	89	27	13	129

### 6.3.1.1. Adenofibroom

De diagnose adenofibroom werd 27 maal gesteld. Deze 27 adenofibromen kwamen voor bij 25 patiënten. In totaal vonden er 34 puncties plaats; vijf afwijkingen werden tweemaal gepuncteerd, één afwijking driemaal. De leeftijd van de patiënten varieerde van 16 tot 75 jaar en was gemiddeld 33.8 jaar.

Het cytologische onderzoek was éénmaal verdacht voor maligniteit; driemaal werd het punctaat als negatief beoordeeld maar door de aanwezigheid van atypische cellen werd toch zekerheids-halve lokale excisie geadviseerd.

Bij de palpatie was er 26 maal een duidelijk afgrensbare tumor, meestal los van huid en onderlaag, enkele malen vast aanvoelend of enigszins gefixeerd aan de onderlaag en daarom als verdacht beoordeeld. Van één patient zijn de gegevens van fysisch onderzoek en mammografie niet bekend. De interpretatie van het fysisch onderzoek wordt weergegeven in tabel VI-17.

Tabel VI-17 BEVINDINGEN VAN HET FYSISCH ONDERZOEK BIJ 27 ADENOFIBROMEN - ZZH

Verdacht voor maligniteit	5
Mogelijk cyste	3
Melkgangcyste tijdens de graviditeit	1
Mogelijk mastopathie	2
Solide solitaire tumor passend bij adenofibroom	15
Geen gegevens bekend	1
<b>Totaal</b>	<b>27</b>

Uit deze tabel blijkt dat het niet altijd mogelijk is door middel van palpatie de diagnose adenofibroom te stellen.



Het mammografische onderzoek was zevenmaal verdacht, 17 maal benigne en tweemaal werd geen mammografie verricht (éénmaal in verband met zwangerschap). Bij één patiënt is de uitslag van het mammografische onderzoek niet bekend. Driemaal waren fysisch onderzoek en mammografie beide verdacht, tweemaal het fysische onderzoek alleen en viermaal de mammografie alleen. Bij de tumor met verdachte cytologie waren fysisch onderzoek en mammografie negatief.

Lokale excisie vond 13 maal plaats direct in aansluiting aan het eerste onderzoek (binnen 2 maanden), 11 maal na een controle periode van twee maanden tot één jaar en driemaal na een langdurige observatieperiode langer dan één jaar. Tabel VI-18 geeft de indicaties voor de lokale excisies met het tijdsverloop.

Tabel VI-18 INDICATIES VAN DE LOKALE EXCISIE BIJ DE ADENOFIBROMEN EN HET TIJDSVERLOOP TUSSEN HET EERSTE ONDERZOEK EN DE EXCISIE - ZZH

Indicaties	Tijdsverloop			Totaal
	< 2 mnd	2 - 12 mnd	> 12 mnd	
Palpatie verdacht	2	-	-	2
Mammografie verdacht	-	1	-	1
Palpatie en mammografie verdacht	-	1	-	1
Palpatie verdacht + pijn	1	-	-	1
Cytologie verdacht	1	-	-	1
Cytologie atypie	2	-	-	2
Tumor blijft of wordt groter	1	4	2	7
Pijn	2	1	-	3
Onrust patiënt	-	2	1	3
Onrust patiënt + cytol.atypie	1	-	-	1
Tumor blijft + onrust patiënt	-	1	-	1
Grote tumor	1	-	-	1
Niet bekend	2	1	-	3
<b>Totaal</b>	<b>13</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>27</b>

Het ideale cytologische beeld bij een adenofibroom bestaat uit een celrijk punctaat met zeer veel naaktkernige cellen, bindweefselstroma en veel en grote velden ductusepitheel.

In het Hoofdstuk Cytomorfologie is reeds uiteengezet dat dit ideale punctaat niet altijd voorkomt en dat met name bij sclerosering van het adenofibroom het punctaat celarm kan zijn. Alle punctaten bij deze 27 adenofibromen bevatten mamma-epitheel; geen enkel punctaat had de classificatie Pap. 0, twee punctaten waren als matig celrijk beoordeeld en 25 als celrijk.

In Hoofdstuk VIII Discussie, pag.109 wordt het resultaat gegeven van de "blinde" herbeoordeling van een serie punctaten van adenofibromen en fibrocysteuze mastopathieën, waarbij wordt besproken in hoeverre de differentiatie tussen deze twee benigne aandoeningen mogelijk is gebruik makend van cytologische criteria eventueel gecombineerd met de gegevens van de palpatie.

Het cytologisch als verdacht beoordeelde punctaat was afkomstig uit een mammatumortje met

een diameter van 1,5 cm bij een 32-jarige vrouw. Zoals reeds werd vermeld waren er klinisch en mammografisch geen aanwijzingen voor maligniteit. Het punctaat werd herbeoordeeld. Het is vrij celrijk en bevat verscheidene naaktkernige cellen, vrij veel kleinere en grotere velden benigne ductusepitheel, enkele veldjes apocriene cellen, enkele groepjes ductusepitheel met vergrote regelmatig gerangschikte monomorfe kernen en enkele groepjes cellen met sterk vergrote en in grootte variërende onregelmatig gerangschikte kernen. Door de aanwezigheid van deze groepjes is het punctaat verdacht genoemd. Ook al is het bekend dat deze atypie bij benigne afwijkingen kan voorkomen (pag.42) toch blijft het moeilijk een punctaat als dit als onverdacht voor maligniteit te beoordelen. De coupes van het excisiepreparaat tonen fibrotisch veranderd mammaweefsel waarin zich een scherp omschreven adenofibroom bevindt met collagenisatie van het celarme stroma. In de buizen, die deels cysteus verwijfd zijn is plaatselijk enige apocriene metaplasie en lokaal ook sterke atypie. Zowel de aanwezigheid van apocriene cellen als van het atypische epitheel is dus te verklaren uit het histologische beeld van deze afwijking. Er zijn evenwel histologisch geen aanwijzingen voor maligniteit.

#### 6.3.1.2. Fibrocysteuze mastopathie

De afgrenzing tussen mastopathie enerzijds en subareolaire intraductale papillomatose en melkgangpapilloom anderzijds was soms moeilijk omdat ook bij een aantal mastopathieën in het histologische verslag van intraductale papillomatose werd gesproken. In dit onderzoek zijn centraal in de mamma gelegen afwijkingen, waarbij een conusexcisie of een microdochoectomie is verricht en waarbij veelal ook tepelafscheiding bestond afgescheiden van fibrocysteuze mastopathie en als een aparte groep beschouwd onder de diagnose subareolaire intraductale papillomatose, melkgangpapilloom en ductectasie.

De diagnose mastopathie werd 58 maal gesteld; deze 58 afwijkingen kwamen voor bij 54 vrouwen (één patiënt had vier lokaties, een andere twee lokaties).

De 58 afwijkingen werden in totaal 69 maal gepuncteerd (negen maal twee puncties, éénmaal drie puncties). De leeftijd van de patiënten varieerde van 19 tot 85 jaar en was gemiddeld 45.1 jaar. Het cytologische onderzoek was tweemaal verdacht voor maligniteit; 10 maal was de uitslag van het cytologische onderzoek wel is waar benigne maar werd er toch een dusdanige atypie gevonden dat zekerheidshalve lokale excisie werd geadviseerd. De uitkomsten van het cytologische onderzoek zijn met de overige gegevens weergegeven in tabel VI-16. Bij de cytologische punctie werd 18 maal een cyste aangetroffen, 40 afwijkingen waren solide.

Bij de palpatie werd 40 maal een goed begrensde tumor beschreven, 15 maal bleek dit een cyste te zijn. Zestienmaal werd bij palpatie een diffuse aandoening aangetroffen, omschreven als fibrocysteuze mastopathie, waarin veelal een gelokaliseerde afwijking voorkwam meestal aangeduid als een plaque; dit bleek driemaal een cyste te zijn. Bij twee patiënten ontbreken de gegevens van het fysische onderzoek en de mammografie.

Het fysische onderzoek was tienmaal verdacht, de mammografie 16 maal. Bij zes afwijkingen was zowel fysisch onderzoek als mammografie verdacht, viermaal alleen het fysische onderzoek, tienmaal alleen het mammogram.

Tabel VI-19 toont de veelheid van indicaties en combinaties van indicaties die aanleiding waren voor de chirurgische ingreep. Er is evenals bij de adenofibromen een indeling gemaakt naar het tijdstip waarop de lokale excisie plaats vond: 29 maal direct na het afronden van het onderzoek (binnen twee maanden), 15 maal na een kortere (twee maanden tot één jaar) en 14 maal na een langere observatie periode (na één jaar).

De groep afwijkingen, die wordt samengevat onder de diagnose mastopathie is complex; het is dan ook vanzelfsprekend dat de samenstelling

Tabel VI-19 INDICATIES VOOR LOKALE EXCISIE BIJ DE FIBROCYSTEUZE MASTOPATHIE EN HET TIJDSVERLOOP TUSSEN HET EERSTE ONDERZOEK EN DE EXCISIE - ZZH

Indicaties	Tijdsverloop			Totaal
	< 2 mnd	2 - 12 mnd	> 12 mnd	
Palpatie verdacht	2	-	-	2
Mammografie verdacht	1	1	-	2
Palp. + mammografie verdacht	1	1	-	2
Cytologie verdacht	1	1	-	2
Cytologie atypie (Pap. II)	7	1	-	8
Palp. + mammografie verd., cytol.atypie	1	-	-	1
Tumor blijft, wordt groter, recidiveert	1	2	3	6
Onrust patiënt	2	-	2	4
Pijn	2	3	1	6
Palp.verd., pijn, onrust	-	1	-	1
Tumor blijft aanwezig + pijn	1	-	-	1
Onrust pat. + mammografie verdacht	-	1	1	2
Sanguinolent tepelvocht	1	-	1	2
Mammareductie	-	1	-	1
Multipele cysten, recidiverende cysten	3	-	2	5
Recidiv.cysten + mammografie wordt verdacht	-	-	1	1
Recidiverende cysten + pijn	-	-	1	1
Afwijking blijft aanw., pijn, cytol. atypie	-	-	1	1
Afwijking blijft + onrust patiënt	-	1	1	2
Pijn + onrust patiënt	-	1	-	1
Niet bekend	6	1	-	7
<b>Totaal</b>	<b>29</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>58</b>

van de cytologische punctaten sterk varieert. Bij mastopathie met overheersing van de fibrose zal het punctaat weinig of geen cellen bevatten, terwijl bij aandoeningen met sterke intraductale epitheel proliferatie zeer celrijke punctaten kunnen voorkomen.

Bij twee patiënten was het cytologische onderzoek foutief verdacht. Het ene punctaat bevat veel naaktkernige cellen, compacte (driedimensionale) groepen mamma-epitheel en groepen waarin de cellen meer gespreid liggen met relatief meer cytoplasma en grotere kernen. De naakte kernen (bipolaire kernen) pleiten voor een goedaardige aandoening; op grond van de compacte groepen en de atypische cellen met vergrote kernen werd het punctaat verdacht genoemd. Bij bestudering van de coupes wordt duidelijk dat de compacte groepen zijn te verklaren door de epitheliose: blijktbaar is de totale inhoud van klierbuisjes opgezogen en als zodanig in het punctaat aanwezig. Voor de kernatypie kon geen verklaring worden gevonden.

Het andere punctaat bevat eveneens naaktkernige cellen en naast velden benigne mamma-epitheel verscheidene groepen cellen met vergrote kernen. De conclusie was: "Beeld van fi-

broadenomatose met atypie; maligniteit is niet uitgesloten". De histologische diagnose was mastopathia cystica. In gebieden met adenose en in een klein gebied met intraductale proliferatie is ook in de coupes enige kernpolymorfie aanwezig. Dit kan een verklaring zijn voor de atypie die werd gevonden in het punctaat.

### 6.3.1.3. Subareolaire melkgangpapillomatose, melkgangpapilloom en ductectasie.

Deze diagnoses werden 11 maal gesteld: melkgangpapilloom 3, papillomatose 3, combinatie van papilloom met papillomatose 3 en ductectasie 2. Dit betreft 11 afwijkingen bij 11 patiënten en aangezien iedere afwijking slechts éénmaal werd gepuncteerd zijn er ook 11 puncties verricht. De jongste patiënt was 28 jaar, de oudste 73 jaar, de gemiddelde leeftijd bedroeg 50.8 jaar. Bij zeven patiënten was er op het moment van het onderzoek vochtafscheiding uit de tepel, één patiënt had dit symptoom in de anamnese, zodat er in totaal bij acht van de 11 afwijkingen secretie was. Het vocht was vijfmaal sanguinolent, éénmaal aanvankelijk niet en later wel sanguinolent, en tweemaal niet sanguinolent. Het fysische onderzoek leverde de volgende gegevens op: viermaal was er geen weerstand palpabel, driemaal een vage weerstand (een plaque), driemaal een goed begrensd tumortje terwijl van één patient alleen bekend is dat de palpatie verdacht was voor maligniteit zonder verdere beschrijving van de afwijking. De palpabele afwijkingen bevonden zich vijfmaal in de directe omgeving van de tepel en éénmaal meer perifeer. De mammografie was achtmaal negatief en éénmaal verdacht; bij twee patiënten is de uitslag van de mammografie niet bekend. Bij de cytologische punctie werd tweemaal vocht verkregen (bij een papilloom en bij een combinatie van papillomatose met papilloom). Dit vocht is bij deze aandoeningen vermoedelijk niet afkomstig uit een cyste maar uit een verwijde ductus. Dat er bij de overige cytologische puncties geen vocht werd verkregen wil niet zeggen dat er bij deze afwijkingen geen ductectasieën waren. Met name bij de niet palpabele afwijkingen bestaat immers de mogelijkheid dat eventueel aanwezige ductectasieën niet zijn aangeprikt. Alle cytologische punctaten bevatten mamma-epitheel; driemaal werd het cytologische onderzoek geclassificeerd als Pap. I, achtmaal als Pap. II, waarbij tweemaal een zo sterke atypie werd gevonden dat er een lokale excisie en histologisch onderzoek werd geadviseerd. De klinische, röntgenologische en cytologische gegevens zijn samengevat in tabel VI-16. De cytologische beelden, zowel van de punctaten als van het tepelvocht worden besproken in Hoofdstuk VIII, Discussie pag.114 De indicaties voor de operatie en het tijdstip waarop de chirurgische ingreep werd verricht zijn weergegeven in tabel VI-20.

Tabel VI-20 MELKGANGPAPILLOOM, MELKGANGPAPILLOMATOSE EN DUCTECTASIE. INDICATIES EN TIJDSTIP VAN DE LOKALE EXCISIE - ZZH

Indicatie	Tijdstip excisie			Totaal
	< 2 mnd	2 - 12 mnd	> 12 mnd	
Sanguinolent tepelvocht (1x + cytol.atyp.- Pap. II)	3	2	-	5
Later optredend sang.tepelvocht	-	-	1	1
Aanhoudende secretie niet sang.	-	-	1	1
Palp. verdacht	1	-	-	1
Cytologie atypie (Pap. II)	1	-	-	1
Afwijking blijft aanwezig	-	1	-	1
Niet bekend	-	1	-	1
<b>Totaal</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>11</b>

De chirurgische ingreep bestond driemaal uit microdochectomie, viermaal uit een conusexcisie en viermaal uit een gewone lokale excisie.

#### 6.3.1.4. **Lipoom**

Bij zeven geëxcideerde afwijkingen was de histologische diagnose lipoom (éénmaal angioli-poom). De gegevens zijn vermeld in tabel VI-16. De leeftijd van de patiënten varieerde van 35 tot 69 jaar en was gemiddeld 54.6 jaar. Bij het fysische onderzoek werd in alle gevallen een duidelijk afgrensbare tumor vastgesteld waarbij zesmaal de diagnose lipoom werd overwogen. Het mammografische onderzoek was bij geen van deze patiënten verdacht voor maligniteit. Bij de cytologische punctie van een lipoom kan alleen maar vetweefsel worden verkregen. Zes punctaten bevatten inderdaad alleen sanguis en vetweefsel; één punctaat bevatte echter bovendien enkele groepjes benigne mamma-epitheel met licht vergrote kernen (Pap. II). In dit geval is er dus mamma-epitheel uit de omgeving van het lipoom mee geaspireerd. Cytologische punctaten die geen mamma-epitheel bevatten worden gewoonlijk geclassificeerd als Pap. 0. Bij deze serie lipomen gebeurde dat tweemaal, de overige vier punctaten zonder mammaepitheel kregen echter een Papanicolaou klasse I omdat de cytoloog bij de punctie al de waarschijnlijkheids-diagnose lipoom stelde. De indicatie voor de excisie was bij twee patiënten de grootte van de tumor (4x5 cm en 8x3 cm), tweemaal werd er alleen maar lipoom vermeld, éénmaal "circumscript tumortje", tweemaal "de tumor blijft bestaan". Vijfmaal vond de excisie plaats direct in aansluiting aan het eerste onderzoek, éénmaal na een observatieperiode van vijf maanden en éénmaal na één jaar en zes maanden.

#### 6.3.1.5. **Mastitis, abces, fistel**

Bij negen patiënten werd door middel van histologisch onderzoek een ontstekingsproces gediagnostiseerd. Vijfmaal een abces, tweemaal een fistel, éénmaal een ontstekingsinfiltraat en éénmaal een abcederende ontsteking vermoedelijk ontstaan in een epitheelcyste. De gegevens zijn vermeld in tabel VI-16. De jongste patiënt was 26 jaar en de oudste 79 jaar met de gemiddelde leeftijd van 46.1 jaar. In geen van de gevallen betrof het een puerperale mastitis. Het fysische onderzoek was zesmaal verdacht voor maligniteit, het mammogram tweemaal. Bij het cytologische onderzoek werd driemaal pus geaspireerd, driemaal toonde het punctaat een ontstekingsbeeld met veel segmentkernige leucocyten en éénmaal veel lymfocyten. Eén punctaat bij een reeds twee jaar bestaand fistelend ontstekingsproces bevatte alleen vetweefsel, een ander punctaat uit de omgeving van een fistel bevatte normaal mamma-epitheel en toonde evenmin ontstekingsverschijnselen. De chirurgische ingreep vond zevenmaal plaats binnen twee maanden na de cytologische punctie en tweemaal bij een chronisch recidiverend fistelend ontstekingsproces na een observatieperiode langer dan twee maanden maar korter dan één jaar.

#### 6.3.1.6. **Littekenreactie**

Bij een 57-jarige vrouw werd een knobbeltje gepuncteerd in het litteken na een mammareductie operatie. Fysisch onderzoek en mammografie waren niet verdacht voor maligniteit. Het punctaat bevatte alleen amorf materiaal en kristallen. Vier maanden na de cytologische punctie werd het tumortje geëxcideerd omdat het harder zou zijn geworden. Bij histologisch onderzoek werd fibrotisch mammaweefsel gevonden met plaatselijk vreemdlichaam reactie.

#### 6.3.1.7. **Vetnecrose**

Deze diagnose werd tweemaal gesteld. De leeftijd van de vrouwen was 31 en 45 jaar. Van de ene patiënt ontbreken de klinische gegevens, bij de tweede was de palpatie zeer verdacht voor maligniteit, de mammografie negatief. Beide cytologische punctaten bevatten vetweefsel en veel amorf materiaal; één van de punctaten bovendien veel macrofagen. Op dit punctaat werd de diagnose vetnecrose gesteld. Bij deze patiënt werd de excisie verricht naar aanleiding van de zeer verdachte palpatoire bevindingen, niettegenstaande negatieve mammografie en cytologie.

### 6.3.1.8. Epitheelcyste/atheroomcyste

Bij een 51-jarige vrouw werd in de linker mamma een klein vast tumortje gepalpeerd; de mammografie was negatief. Het cytologische punctaat bevatte veel amorf materiaal en hoofdzakelijk kernloze plaatepitheelcellen. Hierop werd de diagnose atheroomcyste gesteld. Er werd een lokale excisie verricht. Het geëxcideerde weefselstukje bevatte verwijde melkgangen met apocriene metaplasie en een lege cyste.

### 6.3.1.9. Geen afwijkingen bij histologisch onderzoek

Dit betreft vijf patiënten: tweemaal bevatte het operatiepreparaat alleen vetweefsel en driemaal vetweefsel en normale klierbuisjes. De leeftijd van de patiënten varieerde van 37 tot 81 jaar en was gemiddeld 54.6 jaar. Bij één patiënt was de palpatie verdacht, bij een andere zowel de palpatie als de mammografie. Bij deze laatste patiënt een 81-jarige vrouw was het cytologische punctaat uitermate celrijk, met atypie van het epitheel, reden waarom lokale excisie werd geadviseerd. Het geëxcideerde weefsel bevatte alleen vetweefsel en enkele klierbuisjes. Drie weken na de excisie werd er lateraal van het litteken weer een tumortje gepalpeerd, waaruit twee maanden na de excisie een punctie werd verricht. Het punctaat bevatte toen veel tumorcellen (Pap. V). Hierna werd mamma-amputatie met okseltoilet verricht. Bij het histologische onderzoek werd een infiltrerend ductaal carcinoom gevonden. Het eerste punctaat werd herbeoordeeld en vergeleken met het tweede. Er bleken enkele tumorcellen in aanwezig te zijn. Dit punctaat was dus oorspronkelijk foutief als benigne (Pap. II) beoordeeld. In verband met de celrijkdom en de aanwezige atypie was gelukkig toch lokale excisie geadviseerd. Aangenomen moet worden dat de chirurg in eerste instantie een verkeerd stukje weefsel heeft geëxcideerd.

### 6.3.1.10 Phyllodes tumor (cystosarcoma phyllodes)

Deze diagnose werd éénmaal gesteld bij een 74-jarige vrouw. Het betrof een goed afgrensbaar tumor met een doorsnede van 3 cm, los van huid en onderlaag. Het mammogram toonde het beeld van adenose. Tweemaal werd een cytologische punctie verricht. De punctaten bevatten zeer veel macrofagen, veel velden benigne mamma-epitheel en enkele groepen atypische cellen. De cytologische diagnose was fibrocysteuze mastopathie. In verband met de bij herhaling gevonden atypie werd lokale excisie geadviseerd. De diagnose cystosarcoma phyllodes werd bij het cytologische onderzoek gemist omdat het punctaat geen bindweefselstroma bevatte. Vier jaar na de operatie was patiënt in goede toestand; er waren geen afwijkingen in de mammae. Aangezien er bij het histologische onderzoek geen aanwijzingen voor maligniteit werden gevonden, is het beter in dit geval van een phyllodes tumor te spreken.

### 6.3.1.11 Gynaecomastie

Deze diagnose werd zevenmaal gesteld bij mannen waarvan de leeftijd varieerde van 44 tot 72 jaar (gemiddelde leeftijd 58.9 jaar). Het betrof in alle gevallen solide afwijkingen. Het fysische onderzoek was zesmaal negatief en éénmaal verdacht (ingetrokken tepel); mammografie werd bij twee patiënten verricht, waarbij geen aanwijzingen voor maligniteit werden gevonden. Het cytologische punctaat bevatte bij één patiënt geen cellen (Pap. 0), éénmaal was de classificatie Pap. I en vijfmaal Pap. II. Bij één punctaat was er een dusdanige atypie van het epitheel dat er zekerheidshalve lokale excisie werd geadviseerd. Slechts bij drie patiënten is de indicatie voor de excisie vermeld: éénmaal pijn, éénmaal psychische belasting en pijn en éénmaal de bovengenoemde cytologische atypie.

## 6.3.2. Carcinomen

6.3.2.1. Bij 141 gepuncteerde mamma-afwijkingen werd door histologisch onderzoek de diagnose carcinoom gesteld. Dit betrof 135 patiënten; zes patiënten hadden een dubbel carcinoom. Er

waren geen niet-epitheliale maligne tumoren. Zeven mammatumoren, waarvan geen histologisch onderzoek werd verricht waren klinisch duidelijk maligne door aspect en uitgebreidheid van de primaire tumor en door de aanwezigheid van metastasen. Bij vier van deze patiënten was het cytologische onderzoek van een okselklierpunctaat positief, bij één patiënt een punctaat van een supraclaviculaire lymfklier en bij één patiënt zowel een oksel- als een supraclaviculaire lymfklier. In totaal zijn dus 148 carcinomen bij 142 patiënten geschikt voor evaluatie. Volledigheids-halve dienen nog zeven patiënten genoemd te worden die niet geschikt zijn voor evaluatie. Eén mamma-afwijking waarop oorspronkelijk de histologische diagnose intraductaal carcinoom was gesteld, werd bij herbeoordeling als goedaardig geklassificeerd. Eén patiënt met een verdacht en vijf met een zeker positief cytologisch onderzoek moesten afvallen omdat ze zich aan de behandeling onttrokken of omdat er niet voldoende gegevens bekend waren.

Tabel VI-5 geeft de verdeling van de carcinomen over de vijf jaren van het onderzoek. Alle patiënten zijn vrouwen; er komen geen mannen met carcinoom voor in deze vijf jaren. De gemiddelde leeftijd van de patiënten bedroeg 63.9 jaar, de jongste patiënt was 36 jaar, de oudste 93 jaar.

Vier-en-zeventig afwijkingen waren gelokaliseerd in de rechter- en 74 in de linker mamma. Honderd-vier-en-twintig afwijkingen werden gepuncteerd door de cytoloog, 14 door anderen, terwijl bij tien afwijkingen niet bekend is, wie de punctie heeft verricht.

Tabel VI-21 geeft van de 148 carcinomen de uitkomst van het cytologische onderzoek weer ingedeeld in Papanicolaou klassen.

Tabel VI-21 CARCINOMEN ZZH, RESULTAAT VAN HET CYTOLOGISCHE ONDERZOEK

Carcinomen	Papanicolaou klasse						Totaal
	0	I	II	III	IV	V	
Histologisch bevestigd	2	2	4	10	6	117	141
Klinisch maligne	1	1	-	-	1	4	7
Totaal	3	3	4	10	7	121	148

Uit deze tabel blijkt dat het cytologische onderzoek 121 maal zeker positief was, dit is 81.8% van het totaal aantal carcinomen. Bij 7 carcinomen was het cytologische onderzoek foutief negatief (Pap. I en II), dit is 4.7% en bij drie carcinomen was de punctie mislukt, dit is 2.0%.

Het cytologische onderzoek was 17 maal verdacht tot zeer verdacht voor maligniteit (Pap. III en IV), dit is 11.5%.

Tabel VI-22 geeft de uitkomst van het fysische en mammografische onderzoek in relatie met de cytologie.

Uit deze tabel blijkt dat achtmaal zowel fysisch als röntgenologisch onderzoek fout negatief waren. Bij deze acht patiënten was het cytologische onderzoek tweemaal verdacht (Pap. III) en vijfmaal zeker positief terwijl éénmaal de punctie was mislukt (Pap. 0). Hieruit volgt dat bij één mammacarcinoom zowel fysisch onderzoek, mammografie als cytologie negatief waren. Geluk-

Tabel VI-22 CARCINOMEN ZZH - FYSISCH ONDERZOEK EN MAMMOGRAFIE IN RELATIE TOT DE CYTOLOGIE

Fysisch onderzoek en mammografie	Cytologie - Papanicolaou klasse						Totaal
	0	I	II	III	IV	V	
Palp. - Rö. -	1	-	-	2	-	5	8
+ +	2	1	2	3	5	76	89
- +	-	2	1	2	1	10	16
+ -	-	-	1	2	-	16	19
+ ?	-	-	-	1	1	12	14
? +	-	-	-	-	-	1	1
- ?	-	-	-	-	-	1	1
Totaal	3	3	4	10	7	121	148

kig is deze patiënt toch geopereerd. De operatie vond plaats 38 dagen na de cytologische punctie. Het betrof een palpabele tumor van 3x4 cm bij een 63-jarige vrouw. De operatie werd uitgevoerd in twee tempi, de diameter van de tumor in het operatiepreparaat was 1.5 cm, de okselklieren waren negatief en na een follow-up periode van vijf jaar en tien maanden was patiënt in leven zonder aanwijzingen voor het bestaan van metastasen.

Negen-en-tachtig maal waren zowel fysisch onderzoek als mammografie verdacht of positief; in deze groep is de cytologie driemaal fout negatief en tweemaal is de punctie mislukt. Bij 50 carcinomen waren of het fysische onderzoek of de mammografie verdacht/positief. Bij deze groep van 50 patiënten was het cytologische onderzoek viermaal foutief negatief. Beschouwt men het fysische onderzoek en de mammografie afzonderlijk dan blijkt het volgende:

Het fysische onderzoek was 122 maal verdacht of positief en 25 maal foutief negatief; terwijl bij één carcinoom geen gegevens beschikbaar zijn. Het mammografische onderzoek was 106 maal verdacht of positief, 27 maal foutief negatief en 15 maal niet bekend of niet verricht.

#### 6.4. **Sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde (ZZH)**

De onderzochte groep is als volgt gedefinieerd: patiënten met borstklachten, waarbij een min of meer omschreven tumor palpabel was. De cytologische punctie werd verricht onafhankelijk van de uitkomst van het fysische onderzoek en mammografie. Bovendien een klein aantal patiënten zonder palpabele afwijking, waarbij de mammografie verdacht of positief was voor maligniteit.

Het totale aantal onderzochte afwijkingen bedraagt 589: 148 carcinomen (141 histologisch bevestigd, 7 klinisch positief) en 441 benigne afwijkingen (129 histologisch bevestigd, 312 met een follow-up van 2 tot 7 jaar).

De prevalentie van mammacarcinoom in de onderzochte groep bedraagt 23.9%. De bijgevoegde tabellen verstrekken de benodigde gegevens. Op pag.22 is het schema voor de berekening gegeven.

##### 6.4.1. **Sensitiviteit**

De sensitiviteit van het fysische onderzoek kan worden berekend over 147 carcinomen (Tabel VI-24). De sensitiviteit bedraagt 83%.



De sensitiviteit van de mammografie kan worden berekend over 133 carcinomen (Tabel VI-25) en bedraagt 79.7%.

Het resultaat van de mammografie is mogelijk ongunstig beïnvloed door de 14 klinisch duidelijk maligne tumoren, waarbij geen mammografie werd verricht.

De sensitiviteit van het cytologische onderzoek kan worden berekend alleen voor de zeker positieve uitslagen (Pap. klasse V), maar ook voor de combinaties Pap. klasse IV en V en Pap. klasse III, IV en V (Tabel VI-23). Indien alleen de punctaten met Pap. klasse V als positief worden beschouwd is de sensitiviteit 81.1%.

Indien de punctaten met Pap. klasse IV en V te zamen als positief worden beschouwd bedraagt de sensitiviteit 86.5%.

Beschouwt men de combinatie van Pap. III, IV en V als positief dan bedraagt de sensitiviteit 93.3%.

Er zijn bovendien twee punctaten, die als benigne werden beoordeeld maar waarbij zekerheids-halve toch lokale excisie werd geadviseerd. Aangezien de excisiebiopsie (mede) op advies van de cytoloog heeft plaats gevonden zou men deze punctaten ook bij de positieve kunnen voegen. De sensitiviteit wordt dan 94.6%.

Bij deze berekening zijn de drie mislukte puncties (Pap. 0) bij de foutief negatieven geteld. Verscheidene onderzoekers betrekken deze mislukte puncties niet bij hun berekeningen omdat wordt gesteld dat in deze gevallen geen cytologisch onderzoek heeft plaats gevonden. Dit is ons inziens niet terecht maar de berekening zal toch ook op deze wijze worden uitgevoerd. Na aftrek van drie punctaten Pap. klasse 0 zijn er 145 gepuncteerde carcinomen over. De sensitiviteit is dan:

voor Pap. klasse V : 83.4%;

voor Pap. klasse IV en V : 88.3%;

voor Pap. klasse III, IV en V : 95.2%;

voor Pap. klasse III-V + lokale excisie geadviseerd : 96.6%.

De sensitiviteit van het cytologische onderzoek is dus ongeveer gelijk aan die van het fysische onderzoek en de mammografie als men uitgaat van Pap. klasse V. Het cytologische onderzoek is echter beter als men uitgaat van de combinatie verdacht- zeker positief. Dit geldt uiteraard alleen voor de onderzoeksperiode 1974-1978. Door verbetering van de apparatuur en toename van de ervaring mag worden verwacht dat de sensitiviteit van de mammografie de laatste jaren is toegenomen.

Aangezien wij bij de diagnostiek van het mammacarcinoom gebruik maken van de triple diagnostiek, de combinatie van fysisch onderzoek, mammografie en cytologie dient de sensitiviteit ook te worden berekend voor de combinaties van deze onderzoeksmethode.

In de eerste plaats wordt de combinatie van het fysische onderzoek en de mammografie beschouwd omdat in veel ziekenhuizen de mogelijkheid van het cytologische onderzoek nog niet aanwezig is en deze combinatie dus tot een conclusie moet leiden en tot de beslissing of er lokale excisie voor histopathologisch onderzoek moet geschieden.

De sensitiviteit van het fysische onderzoek en de mammografie tezamen kan worden berekend over 148 carcinomen (Tabel VI-26) en bedraagt 93.9%.

Er is een schoonheidsfout in deze berekening omdat bij één carcinoom met een negatief fysisch onderzoek het mammografische onderzoek niet bekend is. De combinatie van fysisch onderzoek, mammografie en cytologisch onderzoek kan worden berekend voor 148 carcinomen (Tabel VI-27). Als men zich wat betreft de cytologie beperkt tot Pap. klasse V bedraagt de sensitiviteit 98.0%.

Uitgaande van de combinatie verdacht en zeker positieve cytologie bedraagt de sensitiviteit van de combinatie fysisch onderzoek, mammografie en cytologie 99.3%.

Zou men de mislukte punctie (Pap. 0) niet meetellen dan wordt de sensitiviteit van de combinatie fysisch onderzoek, mammografie en cytologie 100%.

#### 6.4.2. De specificiteit

De specificiteit van het fysische onderzoek kan worden berekend over 432 benigne afwijkingen (Tabel VI-24) en bedraagt 90.5%.

De specificiteit van het mammografische onderzoek kan worden berekend over 408 benigne afwijkingen (Tabel VI-25) en bedraagt 84.1%.

De specificiteit kan voor het cytologische onderzoek worden berekend voor de totale groep van 441 benigne afwijkingen (Tabel VI-23). Beschouwt men Papanicolaou klasse V als positief dan zijn er geen foutief positieve uitslagen en bedraagt de specificiteit 100%. Beschouwt men de Papanicolaou klasse IV en V als positief en Papanicolaou klasse 0-III als negatief dan is de specificiteit eveneens 100%.

Indien alleen de Papanicolaou klasse 0-II als negatief worden beschouwd en III-V als positief zijn er vijf foutief positieve uitslagen en bedraagt de specificiteit 98.9%.

Bovendien werd, hoewel het cytologische onderzoek negatief was, toch zekerheidshalve 16 maal lokale excisie geadviseerd. Dit was (mede) indicatie voor de excisie van een benigne afwijking. Rekent men deze 16 punctaten eveneens als foutief positief dan zijn er 420 correct negatieve beoordelingen. De specificiteit bedraagt dan 95.2%.

Hoe men de berekening ook uitvoert, in ons materiaal, is de specificiteit van het cytologische onderzoek altijd beter dan van het fysische onderzoek en de mammografie. Het interessante van het cytologische onderzoek is bovendien dat men kan kiezen tussen een matige sensitiviteit (81.8%) gecombineerd met een volkomen specificiteit (100%) en een grote sensitiviteit (93.3%) gecombineerd met een iets lagere maar toch nog altijd voortreffelijke specificiteit.

Worden het fysische onderzoek en de mammografie samengevoegd dan is de specificiteit uiteraard lager dan wanneer men deze beide onderzoeksmethoden apart beschouwt.

In de totale groep benigne afwijkingen zijn 340 maal zowel fysisch als mammografisch onderzoek benigne (Tabel VI-26). De specificiteit van de combinatie van fysisch onderzoek en de mammografie bedraagt 78.5%. De toevoeging van het cytologische onderzoek aan fysisch onderzoek en mammografie kan uiteraard de specificiteit nauwelijks veranderen. Bij de vijf mamma-afwijkingen met een foutief verdacht cytologisch onderzoek waren fysisch onderzoek en mammografie viermaal negatief terwijl bij één afwijking de palpatie verdacht was. Hieruit volgt dat de gehele triple diagnostiek bij 336 van het totale aantal van 433 benigne afwijkingen negatief was. De specificiteit wordt dus 77.6%.

Tabel VI-23 t/m GEGEVENS VOOR DE BEREKENING VAN SENSITIVITEIT,  
Tabel VI-27 SPECIFICITEIT EN VOORSPELLENDE WAARDE - ZZH

Tabel VI-23 CYTOLOGISCH ONDERZOEK

Pap. klasse	Definitieve diagnose						Totaal
	Maligne			Benigne			
	Histol.	Klin.	Totaal	Histol.	Klin.	Totaal	
V	117	4	121	-	-	-	121
IV	6	1	7	-	-	-	7
III	10	-	10	3	2	5	15
I - II	6	1	7	116	279	395	402
0	2	1	3	10	31	41	44
Totaal	141	7	148	129	312	441	589

6.4.3. **De voorspellende waarde**

De voorspellende waarde van een verdacht of positief fysisch onderzoek bedraagt 74.8%.

Van het verdachte of positieve mammografische onderzoek 62.0%.

Voor het cytologische onderzoek is als men alleen de Papanicolaou klasse IV en V als positief beschouwt de voorspellende waarde 100%.

Beschouwt men Papanicolaou klasse III, IV en V als positief dan is de voorspellende waarde 96.5%.

Ook wat betreft de voorspellende waarde geeft de cytologie in ons onderzoek dus betere resultaten dan het fysische onderzoek en de mammografie.

Definitieve diagnose

Tabel VI-24 FYSISCH ONDERZOEK

Palp.	Maligne			Benigne			Totaal
	Histol.	Klin.	Totaal	Histol.	Klin.	Totaal	
Verd. os.	115	7	122	26	15	41	163
Negatief	25	-	25	99	292	391	416
Totaal	140 (niet bekend 1)	7	147	125 (niet bekend 9)	307	432	579

Tabel VI-25 MAMMOGRAFIE

Röntgen	Maligne			Benigne			Totaal
	Histol.	Klin.	Totaal	Histol.	Klin.	Totaal	
Verd./pos.	100	6	106	27	38	65	171
Negatief	27	-	27	89	254	343	370
Totaal	127 (niet bekend 1 niet verricht 15)	6	133	116 (niet bekend, of niet verricht 33)	292	408	541

Tabel VI-26 COMBINATIE VAN FYSISCH ONDERZOEK EN MAMMOGRAFIE

Palp. + rö.	Maligne			Benigne			Totaal
	Histol.	Klin.	Totaal	Histol.	Klin.	Totaal	
Verd./pos.	132	7	139	41	52	93	232
Negatief	9	0	9	84	256	340	349
Totaal	141	7	148	125 (palp. en rö. niet bekend 8)	308	433	581

## Definitieve diagnose

Tabel VI-27 COMBINATIE VAN FYSISCH ONDERZOEK + MAMMOGRAFIE + CYTOLOGIE (Pap. III-V)

Palp. + rö. + cyt.	Maligne			Benigne			Totaal
	Histol.	Klin.	Totaal	Histol.	Klin.	Totaal	
Verd./pos.	140	7	147	43	54	97	244
Negatief	1	0	1	82	254	336	337
Totaal	141	7	148	125	308	433	581

(palp. en rö. niet bekend 8)

### 6.5. Invloed van het cytologische onderzoek op de chirurgische ingreep

Het cytologische onderzoek is in veel gevallen van doorslaggevende betekenis voor het behandelingsbeleid en voor de beslissing tot de chirurgische ingreep enerzijds en observatie anderzijds. Het is daarom belangrijk om vast te stellen of door foutief negatief cytologisch onderzoek vertraging in de behandeling is ontstaan; met andere woorden of chirurgische behandeling van carcinomen werd uitgesteld omdat het cytologische onderzoek negatief was. Het blijkt inderdaad dat er enige vertraging is opgetreden. Bij de carcinomen met een zeker positieve cytologie (Pap. V) is de tijd tussen cytologische punctie en operatie gemiddeld 12.7 dagen, bij verdachte cytologie (Pap. III en IV) 17.6 dagen en bij foutief negatief cytologisch onderzoek (Pap. 0,I,II) 20.8 dagen. De vertraging is echter gering en het lijkt niet waarschijnlijk dat de patiënten hierdoor schade is toegebracht.

Ook al is de voorspellende waarde van een zeker positieve cytologische carcinoomdiagnose 100%, toch is het niet de gewoonte alleen op een cytologische diagnose over te gaan tot een uitgebreide chirurgische ingreep. Gebruikmakend van de triple diagnostiek worden twee criteria vereist om zonder voorafgaand histologisch onderzoek over te gaan tot een mutilerende chirurgische ingreep. Naast de cytologie moeten dus of mammografie of fysisch onderzoek eveneens positief zijn.

Het is interessant om na te gaan of dit inderdaad is gebeurd. Hiertoe wordt de uitkomst van het cytologische onderzoek vergeleken met de toegepaste behandelingsmethode.

In de jaren 1974 t/m 1978 zijn bij het mammacarcinoom vijf verschillende chirurgische procedures toegepast:

1. Operatie in 2 tempi: lokale excisie van de tumor, afwachten van de uitslag van het histologische onderzoek van de paraffinecoupes en na enkele dagen mamma-amputatie en okseltoilet.
2. Lokale excisie, afwachten van de uitslag van het vriescoupe onderzoek en direct in aansluiting hieraan mamma-amputatie en okseltoilet.
3. Zonder voorafgaand histologisch onderzoek mamma-amputatie en okseltoilet.
4. Alleen lokale excisie van de tumor. Dit is alleen in enkele speciale gevallen gebeurd omdat in de periode van het onderzoek de mammasparende behandeling nog niet werd toegepast.
5. Zonder voorafgaand histologisch onderzoek mastectomie zonder okseltoilet. Deze techniek werd alleen toegepast bij oude en in slechte algemene toestand verkerende patiënten.

Uit tabel VI-28 blijkt dat bij de carcinomen met negatieve en verdachte cytologie overwegend werd geopereerd na voorafgaand histologisch onderzoek, hoofdzakelijk door de operatie in 2 tempi uit te voeren en in mindere mate na vriescoupe onderzoek. Bij twee patiënten met verdachte cytologie (Pap. III) werd direct amputatie en okseltoilet verricht. Bij één van deze patiën-

ten met duidelijk positief fysisch en röntgenologisch onderzoek was het cytologische onderzoek van een okselklierpunctaat met zekerheid positief voor maligniteit. Hoewel het mammapunctaat slechts verdacht was bestond er hier dus toch een zekere diagnose. Bij de tweede patiënt was het fysische onderzoek positief en het mammogram zeer verdacht. Bij twee patiënten met een zeer verdachte cytologie (Pap. IV) werd eveneens direct amputatie en okseltoilet verricht. Bij beide patiënten waren fysisch en röntgenologisch onderzoek zeer verdacht.

Uit tabel VI-28 blijkt verder dat bij een zeker positieve cytologie (Pap. V) slechts tweemaal in de jaren 1974 en 1975 werd geopereerd in twee tempi. Bij de vijf patiënten met zeker positieve cytologie en negatief fysisch onderzoek en negatieve mammografie werd vriescoupe onderzoek verricht voorafgaand aan de radicale chirurgie.

Voorts blijkt er in de loop der jaren een interessante verschuiving te bestaan: in 1974 werd bij de meeste patiënten een vriescoupe onderzoek verricht. Het aantal operaties met vriescoupe is in de loop der jaren steeds afgenomen. In 1978 werd slecht éénmaal een vriescoupe onderzoek verricht, alle overige patiënten werden geopereerd zonder voorafgaand histologisch onderzoek. In de loop der jaren is het vertrouwen in het cytologisch onderzoek blijkbaar sterk toegenomen.

Tabel VI-28 CHIRURGISCHE PROCEDURE IN RELATIE TOT HET CYTOLOGISCH ONDERZOEK - ZZH

Pap. klasse		Amputatie + Okseltoilet			Alleen lokale excisie	Amputatie zonder histologie/ Geen oksel	Totaal
		2 tempi na paraffine coupe	Na vriescoupe	Zonder voorafgaand histologisch onderzoek			
0,I,II		6	1	-	1	-	8
III		5	3	2	-	-	10
IV		2	1	2	1	-	6
V	1974	1	13	1	1	2	18
	1975	1	12	12	1	-	26
	1976	-	8	15	3	1	27
	1977	-	9	13	-	1	23
	1978	-	1	17	-	4	22
V	1974-1978	2	43	58	5	8	116

(van 1 patiënt was de operatieprocedure niet bekend)

## 6.6. Evaluatie van de foutief negatieve punctaten

6.6.1. Bij drie patiënten met carcinoom (twee met histopathologische bevestiging en één inoperabel) bevatten de punctaten geen epitheelcellen. Bij deze patiënten faalde dus de punctie; er is geen sprake van een interpretatiefout. De leeftijd van de vrouwen bedroeg 63, 63 en 73 jaar. Tweemaal werd er gepuncteerd door de cytoloog, éénmaal door een ander. Er vonden geen herhalingen van de puncties plaats. Het betrof merkwaaardigerwijs geen kleine tumoren: 3x4 cm, 4x5 cm en een mastitis carcinomatosa. Bij de eerste patiënt werden bij fysisch en röntgenologisch onderzoek geen aanwijzingen voor maligniteit gevonden; bij de overige twee patiënten waren zowel fysisch onderzoek als mammografie positief. Bij de patiënt met mastitis carcinomatosa bevatte het okselklierpunctaat maligne cellen. Hoewel bij deze patiënt het cytologische onderzoek van de mamma faalde werd de diagnose carcinoom toch cytologisch gesteld door mid-

del van het okselklierpunctaat. Bij de eerste patiënt (punctie B) werd in het excisiepreparaat een tumor aangetroffen met een diameter van 1.5 cm. het pathologisch-anatomische verslag beschrijft een colloid carcinoma te midden van fibreus weefsel. Aangezien de palpabele tumor een afmeting had van 3x4 cm en het carcinoom een diameter van slechts 1.5 cm is er vermoedelijk naast het carcinoom gepuncteerd. Uit het fibrotische weefsel werd alleen wat vocht opgezogen. In het mamma-amputatie preparaat werd geen carcinoom meer aangetroffen; de okselklieren waren negatief.

Bij de tweede patiënt (punctie A) waren fysisch onderzoek en mammografie duidelijk positief. Bij palpatie had de tumor een diameter van 3x5 cm, terwijl in het excisiepreparaat een tumor met een diameter van 3 cm werd gevonden. Noch de afmeting van de tumor noch de histologische bouw (een niet scirrheus ductaal carcinoom) geven argumenten voor het falen van de punctie.

De derde patiënt (punctie B) had klinisch het beeld van mastitis carcinomatosa met induratie van de huid en peau d'orange. Er was een fors lymfklierpakket in de oksel. De mammografie toonde een verdikte huid met achter de wat ingetrokken tepel een stervormig figuurtje verdacht voor maligniteit. Bij mastitis carcinomatosa is het in veel gevallen niet mogelijk nauwkeurig te bepalen waar de onderliggende tumor zich bevindt. Er is daarom een "agressievere" punctietechniek nodig met een langere naald die in verschillende richtingen wordt ingestoken.

Bij deze patiënt was het okselklierpunctaat positief voor maligniteit. Herhaling van de mamma-punctie werd daarom niet nodig geacht. Het komt zo nu en dan voor dat door de patiënt een onaangename ingreep te besparen de statistiek nadelig wordt beïnvloed. Men mag hierom niet treuren.

- 6.6.2. In drie punctaten afkomstig van twee patiënten werd alleen normaal mamma-epitheel aangetroffen (Pap. I). Tweemaal, bij één patiënt met een tumor zowel in de linker als in de rechter mamma werd de diagnose carcinoom gesteld door histopathologisch onderzoek. Het derde punctaat is afkomstig van een inoperabel carcinoom bij een patiënt met lymfkliermetastasen axillair en supraclaviculair. De punctaten uit de axillaire en supraclaviculaire lymfklieren waren positief, zodat bij deze patiënt de diagnose mammacarcinoom cytologisch werd bevestigd, hoewel het mammapunctaat geen tumorcellen bevatte. De eerste twee punctaten zijn afkomstig van een 51-jarige vrouw (punctie B). In de linker mamma werd een strengetje gepalpeerd dat klinisch onverdacht was; rechts waren geen palpabele afwijkingen. Beiderzijds was het mammografische onderzoek wel verdacht voor maligniteit. Links werd het strengetje gepuncteerd, rechts werd de punctie verricht op geleide van het mammogram, zonder dat er een afwijking palpabel was. Beide punctaten waren celarm; ze bevatten slechts enkele veldjes epitheelcellen. Het punctaat uit de linker mamma werd oorspronkelijk beoordeeld als: "enkele veldjes mamma-epitheel zonder kenmerken van maligniteit". Bij de herbeoordeling werd naast enkele veldjes benigne mamma-epitheel één groepje cellen gevonden met vergrote kernen, verdacht voor maligniteit. In het excisiepreparaat werd een tumortje aangetroffen met een diameter van 1.0 cm. Het was een celrijk, niet scirrheus ductaal carcinoom. In de bouw van de tumor werd dus geen argument gevonden voor het celarme punctaat. Het is aannemelijk dat er hier sprake is van een technische fout. Het tumortje dat niet als zodanig palpabel was – er werd alleen een streng gevoeld – werd bij de punctie gemist. Het punctaat uit de rechter mamma bevatte alleen enkele veldjes apocriene cellen. Bij lokale excisie werd eveneens een carcinoom aangetroffen met een diameter van 1.0 cm. In de omgeving van het carcinoom waren klierbuizen met apocriene metaplasie. ook hier is er dus sprake van technisch falen, hetgeen niet verwonderlijk is aangezien er geen afwijking was te palperen en er destijds geen speciale techniek voor gerichte punctie kon worden toegepast.

De derde patiënt, een 51-jarige vrouw (punctie B) had een mammatumor van 2x3 cm, klinisch en röntgenologisch verdacht voor maligniteit. Er waren bovendien vergrote lymfklieren axillair en supraclaviculair. Het mammapunctaat bevatte slechts enkele veldjes mamma-epitheel zonder

kenmerken van maligniteit. De supraclaviculaire en axillaire punctaten bevatten groepen tumorcellen passend in het beeld van mammacarcinoom. Gegeven de aanwezigheid van lymfkliermetastasen werd bij deze patiënt geen mamma-amputatie verricht. Over de bouw van het mammacarcinoom zijn dus geen gegevens bekend. Aangezien ook bij herbeoordeling van de cytologische preparaten geen voor maligniteit verdachte cellen werden gevonden moet er ook bij dit punctaat worden aangenomen dat de punctie technisch heeft gefaald. Wellicht was het bij herhaling van de punctie wel gelukt representatieve cellen te verkrijgen bij deze duidelijk palpabele tumor.

- 6.6.3. Bij vier carcinomen bevatten de punctaten atypisch epitheel zonder kenmerken van maligniteit (Pap. II). Het betrof één cyste en drie solide tumoren. Deze afwijkingen werden elk slechts éénmaal gepuncteerd. De leeftijd van de patiënten was 71, 41, 70 en 46 jaar. De eerste patiënt (punctie B) had een mammatumor met een diameter van 4.0 cm, klinisch verdacht, maar mammografisch benigne. Bij de punctie werd bloed opgezogen, niet omdat er een vat werd aangeprikt maar omdat er een met bloed gevulde holte aanwezig was. Het punctaat bevatte zeer veel bloed, macrofagen met bloedpigment, apocriene cellen en afgeronde "papillaire" groepjes mamma-epitheel zonder kenmerken van maligniteit. Bij de operatie werd een samengevallen cyste aangetroffen. Het histopathologische onderzoek leverde een papillair carcinoom op. Het carcinoom was vrij kleincellig met geringe variatie in grootte en vorm van de kernen. De afgeronde groepjes cellen in het punctaat moeten afkomstig zijn van het carcinoom; ze tonen echter ook bij herbeoordeling geen kenmerken wijzend op maligniteit. Bij deze patiënt is geen sprake van een punctiefout; de interpretatie van de cellen heeft gefaald. Papillaire carcinomen zijn vrij zeldzaam; het is uit de literatuur bekend dat ze zich bij punctie vaak presenteren als een met bloed gevulde holte.

Bij de tweede patiënt (punctie B) werd bij fysisch onderzoek een plaque gevoeld die werd geïnterpreteerd als fibrocysteuze mastopathie. Het mammogram toonde een stervormige afwijking verdacht voor een scirrheus carcinoom. De cytologische punctie werd verricht uit een tumortje bij de laterale grens van de areola. Het punctaat was zeer celrijk; het bevatte zeer veel groepen mamma-epitheel en plaatselijk bindweefselstroma. Het grootste deel van het mamma-epitheel had een benigne aspect, er waren echter ook verscheidene groepen met duidelijk vergrote kernen. Het punctaat werd beoordeeld als passend bij een adenofibroom. In verband met de aanwezigheid van atypische cellen met vergrote kernen werd echter lokale excisie geadviseerd. Het operatieverslag beschrijft "slecht omschreven niet cysteuze haarden" waaruit een drietal biopsieën werden genomen. De histopathologische diagnose was een deels intracanaliculair deels infiltrerend ductaal carcinoom. In het mamma amputatie preparaat werden alleen tekenen van mastopathie gevonden. De okselklieren waren negatief. De herbeoordeling van de cytologische preparaten is als volgt: blijkbaar werd er tweemaal gepuncteerd. Eén preparaat bevat zeer veel bipolaire naakte kernen en velden benigne epitheel. Cytologisch is dit het beeld van een adenofibroom. Het tweede preparaat is zeer celrijk; het bevat hoofdzakelijk grote compacte groepen mamma-epitheel meestal bestaande uit kleine weinig anisomorfe kernen, waarin meerdere nucleoli aanwezig zijn. In uitlopers van deze grote groepen en in kleinere groepen zijn cellen met grotere en meer onregelmatige kernen aanwezig. De naakte kernen zijn onregelmatiger dan in het eerste preparaat; er is echter vrij veel rood gekleurd stroma aanwezig. Dit tweede preparaat werd nu als verdacht voor maligniteit beoordeeld. Concluderend kan worden vastgesteld dat het punctaat voldoende cellen bevat, die vermoedelijk afkomstig zijn van het carcinoom. Een beoordelingsfout is hier dus het meest waarschijnlijk. Hoewel dit mammapunctaat foutief negatief werd beoordeeld was toch het advies van de cytoloog mede gezien het verdachte mammogram en de aanwezigheid van een palpabel lymfkliertje in de oksel aanleiding tot de chirurgische ingreep.

De derde patiënt (punctie B) een 46-jarige vrouw, had een vast aanvoelende iets onregelmatige tumor met een diameter van 1.0 cm. De palpatie was niet verdacht; het mammogram toonde een klein schaduwkje "niet geheel onverdacht". Het mammapunctaat was vrij celrijk. Het bevatte bindweefselstroma en groepen epitheel, waaronder verscheidene groepen cellen met vergrote kernen en enkele groepen met in grootte variërende kernen. De oorspronkelijke beoordeling was: beeld passend bij fibroadenomatose met plaatselijk atypie van het epitheel. Er werden geen kenmerken van maligniteit gevonden. In verband met de gevonden atypie werd zekerheidshalve toch lokale excisie geadviseerd. Bij het histopathologische onderzoek werd een infiltrerend ductaal carcinoom gevonden met overwegend in situ component. De in situ component toont zowel kenmerken van intralobulair als intraductaal carcinoom. In het mamma-amputatie preparaat werd uitgebreide mastopathie gevonden met melkgangpapillomatose. Bovendien waren er rond het proefexcisiegebied nog haardjes intraductaal carcinoom aanwezig. De herbeoordeling van het cytologische punctaat is als volgt: weinig bipolaire naakte kernen, veel compacte (driedimensionale) groepen epitheel met licht vergrote monomorfe kernen en enkele groepen met vergrote en onregelmatige kernen. Conclusie: verdacht voor carcinoom. Bij vergelijking met de coupes blijken de compacte groepen kleine weinig anisomorfe cellen overeenkomst te tonen met de lobulaire component. De cellen in het punctaat kunnen dus afkomstig zijn van het carcinoom. Dit is echter niet met zekerheid uit te maken gegeven de mastopathie met intraductale papillomatose in het omgevende mammaweefsel, waaruit eveneens grote groepen epitheelcellen zouden kunnen worden geaspireerd. Ook bij deze patiënt met een foutief negatieve cytologie was het advies van de cytoloog mede gezien het verdachte mammogram aanleiding tot excisie van de afwijking.

De vierde patiënt (punctie B) een 70-jarige vrouw, had sanguinolente afscheiding uit de tepel. Er was geen tumor palpabel, de mammografie was zeer verdacht. De cytologische punctie werd verricht naar aanleiding van de afwijking op het mammogram. Er werd op twee plaatsen gepuncteerd: in de areola direct boven de tepel en midden boven in de mamma. Het eerste punctaat bevatte alleen sanguis en vetweefsel; bij de tweede punctie werd wat bruin vocht verkregen. De uitstrijkjes hiervan bevatten macrofagen en enkele veldjes mamma-epitheel met licht vergrote kernen zonder kenmerken van maligniteit. Er werd proefexcisie verricht centraal uit de mamma. In het biopt werd een haardje aangetroffen van 0.6 cm. Dit was een ductaal carcinoom, infiltrerend maar grotendeels intraductaal groeiend. De herbeoordeling van het punctaat was conform de oorspronkelijke beoordeling. De conclusie is dat dit kleine niet palpabele carcinoom bij de punctie werd gemist; hetgeen niet verwonderlijk is.

#### 6.6.4. **Samenvatting (Tabel VI-29)**

Bij een totaal aantal van 148 mammacarcinomen was het cytologische onderzoek tienmaal foutief negatief: zevenmaal werd er bij de punctie geen of geen representatief materiaal verkregen, driemaal was er een foutieve cytologische interpretatie. Zevenmaal heeft dus de cytologische punctie als methode gefaald. Bij drie van deze zeven carcinomen was er een duidelijke tumor palpabel, bij deze drie gevallen is er dus sprake van een technische fout. Van deze puncties werden er twee verricht door de cytopatholoog, één door een ander. Bij de vier overige was er éénmaal mastitis carcinomatosa, waarbij het moeilijk is de plaats te bepalen waar de tumor zich bevindt, éénmaal was er alléén een strengetje palpabel, tweemaal was er geen palpabele afwijking. Bij deze drie laatste puncties kan er niet van een fout worden gesproken hoewel de cytologische onderzoeksmethode heeft gefaald. Bij twee van deze zeven patiënten werd door middel van de cytologische punctie lymfkliermetastasering aangetoond, waardoor de diagnose carcinoom toch door middel van het cytologische onderzoek werd gesteld.



Bij drie tumoren kan worden aangenomen dat de punctaten representatief celmateriaal bevatten; bij deze drie tumoren (één cyste en twee solide afwijkingen) faalde dus de cytologische interpretatie. Twee van deze punctaten, uit de solide tumoren, werden bij herbeoordeling verdacht genoemd. Ook achteraf kon op geen van deze drie punctaten met zekerheid een carcinoom worden gediagnostiseerd. Hoewel deze punctaten als negatief voor maligniteit werden beoordeeld, is in verband met aanwezige atypische cellen toch bij twee patiënten zekerheidshalve lokale excisie geadviseerd.

Tabel VI-29 FOUTIEF NEGATIEVE PUNCTATEN BIJ 10 MAMMACARCINOMEN (9 HISTOLOGISCH BEVESTIGD, 1 KLINISCH MALIGNIE) - ZZH

Pap. klasse	Tumor palp.	Niet palp.	Punctiefout	Interpretatiefout	Geen fout
0	2	-	2	-	-
mastitis	1	-	1	-	-
carcinomatosa					
I	1	-	1	-	-
	-	2	-	-	2
II	3	-	-	3	-
	-	1	-	-	1
Totaal	7	3	4	3	3

## 6.7. Evaluatie van de verdachte en zeer verdachte punctaten bij carcinomen

### 6.7.1. De verdachte punctaten (Pap. III)

Bij tien patiënten met mammacarcinoom was de cytologische beoordeling verdacht voor maligniteit (Pap. III). Al deze puncties werden verricht door de cytoloog. De histologische diagnose

Tabel VI-30 MAMMACARCINOMEN MET EEN VERDACHTE CYTOLOGIE (PAP. III) - ZZH

Leeftijd	Afm.cm	Palp. Ben./mal.	Rö. Ben./mal.	Grootste diameter in operatiepreparaat	Herbeoordeling Pap.klasse
60 jr	1.5	-	+	1.0	III
46 jr	3x4	-	-	2.5	IV
53 jr	5x4	+	+	2.0	III
45 jr	3x4	-	-	2.0	V
50 jr	1.0	-	+	1.0	III
38 jr	2x3	+	-	1.5	IV
72 jr	2.5	+	+	2.5	III
46 jr	1.5	+	-	1.3	III
75 jr	3x2	+	+	2.5	IV
79 jr	?	+	?	3.0	III

was in alle gevallen infiltrerend ductaal carcinoom. De gegevens zijn vermeld in tabel VI-30. De diameter van de tumor in het operatiepreparaat varieerde van 1.0 tot 3.0 cm en was gemiddeld 1.9 cm. De gemiddelde diameter bij 100 carcinomen met zeker positief cytologisch onderzoek (Pap. V) bedroeg 2.6 cm. Bij twee patiënten was de mammatumor klinisch en mammografisch niet verdacht voor maligniteit; de verdachte cytologie was hier dus de belangrijkste indicatie voor de operatie. Bij één patiënt was het mammapunctaat verdacht maar het punctaat van een okselklier zeker positief. Bij deze patiënt waren ook fysisch onderzoek en mammografie verdacht. Bij de herbeoordeling, die "blind" gebeurde, werd tweemaal Pap. III in Pap. IV veranderd, terwijl één punctaat bij de herbeoordeling een Pap. V kreeg. In dit laatste punctaat zijn naast veel compacte driedimensionale celverbanden ook lossere groepjes cellen aanwezig, die een belangrijk argument zijn voor de diagnose carcinoom. De cytologische beelden, die voorkomen bij de punctaten met Papanicolaou klasse III worden in hoofdstuk VIII (Discussie) voor de punctaten afkomstig van ZZH en RRTI gezamenlijk besproken.

#### 6.7.2. De zeer verdachte punctaten (Pap. IV)

Bij zeven patiënten met mammacarcinoom (zes histologisch bevestigd, één alleen klinisch positief) was de uitslag van het cytologische onderzoek zeer verdacht voor carcinoom (Pap. IV). Deze puncties werden allen verricht door de cytoloog. De histologische diagnose was in alle gevallen infiltrerend ductaal carcinoom, tweemaal met een intraductale component, éénmaal met een Pagetoide uitbreiding in de epidermis van de tepel. De gegevens zijn vermeld in tabel VI-31. Het fysische onderzoek was verdacht bij zes patiënten, het mammografische onderzoek eveneens. Bij één patiënt is de uitslag van de mammografie niet bekend. Er werden geen okselklieren gepuncteerd. Bij de patiënt met het inoperabele carcinoom werden drie puncties verricht met als uitslag Pap. II, Pap. IV en Pap. IV. De diameter van de tumor in het operatiepreparaat (P waarde) varieerde van 0.9 tot 4 cm en bedroeg gemiddeld 2.1 cm. Zoals reeds werd vermeld bedroeg de gemiddelde diameter bij 100 carcinomen met cytologie Pap.V 2.6 cm.

Herbeoordeling van de cytologische preparaten en vergelijking met de coupes leverden de volgende gegevens op: Een punctaat bevat verscheidene groepjes en solitair gelegen cellen met grote kernen en nucleoli. Deze cellen hebben echter degeneratieve veranderingen en zijn daardoor moeilijk met zekerheid als tumorcellen te herkennen.

Een punctaat bevat verscheidene groepen en solitair gelegen cellen met vergrote kernen en relatief vrij veel en goed begrensd cytoplasma. Deze cellen tonen grote overeenkomst met de atypische cellen die in een aantal gevallen van mastopathie en adenofibroom worden gevonden. Bij mastopathie en adenofibroom is in het algemeen het aantal atypische cellen klein en ze zijn gelegen tussen veel benigne epitheel. In punctaten afkomstig van carcinomen zal het aantal atypische cellen in het algemeen relatief groter zijn.

Eén punctaat bevat naast groepjes atypische cellen met relatief veel cytoplasma ook compacte "driedimensionale" groepen cellen met kleinere kernen en slecht begrensd cytoplasma. Bij vergelijking met de coupes lijkt het waarschijnlijk dat de cytoplasmarijke cellen afkomstig zijn van de intraductale component en de compacte groepen kleine cellen van de infiltrerende component van dit carcinoom. Twee punctaten bevatten veel compacte groepen atypische driedimensionaal gelegen cellen met kernen die weinig groter zijn dan de kernen van benigne mamma-epitheel en die slechts geringe variatie in grootte en vorm tonen. Bij deze punctaten is het diagnostische probleem de differentiële diagnose tussen mastopathie met adenose en epitheliose enerzijds en kleincellig ductaal carcinoom anderzijds. De dissociatie van de tumorcellen, een belangrijk criterium voor maligniteit, ontbreekt in deze twee punctaten.

Het zesde punctaat is zeer celrijk; het bevat grote velden, kleine groepen en solitair gelegen cellen met kernen die weinig groter zijn dan benigne ductus epitheel. De kernen zijn monomorf en het cytoplasma is goed begrensd. Niettegenstaande het ontbreken van kernpolymorfie kon

bij de herbeoordeling op grond van de dissociatie van de cellen de diagnose carcinoom worden gesteld. Bij vergelijking met de coupes blijken de atypische cellen afkomstig te zijn uit een grote cysteus verwijde ductus met een diameter van 2 cm, die gevuld is met tumorcellen. De tumorcellen in het punctaat behoren dus tot de intraductale component van dit carcinoom.

Het zevende punctaat betrof een inoperabel carcinoom, waarbij geen histologisch onderzoek werd verricht en waarbij dus geen vergelijking van de cytologische en histologische beelden mogelijk was. Het cytologische punctaat is zeer celrijk, het bevat zeer veel groepen cellen met vergrote maar weinig in grootte en vorm variërende kernen. Er zijn bovendien solitair gelegen cellen met grote kernen en anisokaryose. Ook dit punctaat kon op grond van de dissociatie van de cellen worden herbeoordeeld als zeker maligne (Pap. V).

Tabel VI-31 MAMMACARCINOMEN MET ZEER VERDACHTE CYTOLOGIE (PAP. IV) - ZZH

Leeftijd jr	Afm.cm	Palpatie		Grootste diameter in operatiepreparaat	Herbeoor- deling Pap.klasse
		Ben./mal.	Rö.		
75	?	+	?	0.8 en 0.9	IV
54	3.0	-	+	3.0	IV
69	?	+	+	1.0	IV
73	4.0	+	+	?	IV
74	4.0	+	+	4.0	V
80	3.0	+	+	1.5	IV
81	2.5	+	+	geen p.a.	V

#### 6.8. Punctaten van oksellymfklieren bij patienten met mammacarcinoom

Bij 30 patienten werd tegelijk met de mammapunctie een oksellymfklierpunctie verricht. Bij 24 van deze 30 patienten werd okseltoilet verricht zodat er verificatie van het cytologische onderzoek mogelijk was. Bij één patient werd alleen lokale excisie van het mammacarcinoom verricht in verband met een recent hartinfarct en vijf patienten hadden een inoperabel carcinoom, zodat dus bij zes patienten geen histologische bevestiging van het cytologische onderzoek mogelijk was. Tabel VI-32 toont de resultaten. Van de 24 histologisch geverifiëerde punctaten waren er 17 correct positief, vijf correct negatief en twee foutief negatief. Tweemaal werd dus bij de punctie van een okselklier een lymfkliermetastase gemist. Beide punctaten toonden het beeld van een lymfklier met een reactieve hyperplasie. Er moet dus een lymfklier zonder carcinoommetastase zijn aangeprikt of, hetgeen minder waarschijnlijk is, in een lymfklier met metastasering een gebied waar nog geen ingroei van het carcinoom had plaats gevonden.

Tabel VI-32 OKSELLYMFKLIERPUNCTATEN BIJ PATIENTEN MET MAMMACARCINOOM - ZZH

Cytologie	Histologisch onderzoek		Geen histologisch onderzoek	Totaal
	+	-		
+	17	-	6	23
-	2	5	-	7
± Totaal	19	5	6	30

## VII. PATIENTEN VAN HET ROTTERDAMSCH RADIO-THERAPEUTISCH INSTITUUT

### 7.1. Inleiding

In hoofdstuk III werd reeds vermeld dat dit patiëntenbestand complex is. In de eerste plaats is er de groep van patiënten verwezen naar de polikliniek voor borstklieronderzoek. In de tweede plaats patiënten die direct werden verwezen naar radiotherapeuten en soms ook naar internisten, en in de derde plaats patiënten in behandeling of onder controle voor een andere maligne aandoening, bij wie een mamma-afwijking werd gevonden. De groep RRTI patiënten verschilt hierdoor wezenlijk van de Zuiderziekenhuis patiënten:

1. Onder de naar de radiotherapeuten verwezen patiënten zijn veel inoperabele carcino-  
men.
2. Relatief veel puncties zijn verricht door in de punctietechniek minder ervarenen onder de  
radiotherapeuten en hun arts-assistenten.
3. Er zijn relatief veel patiënten bij wie een metastase van een andere maligne tumor in de  
mamma wordt aangetroffen.

Niet iedere patiënt met klachten over de mamma komt in aanmerking voor een cytologische punctie. In principe worden alleen palpabele circumscripte afwijkingen gepuncteerd en slechts sporadisch niet palpabele laesies naar aanleiding van een afwijking op het mammogram. Diffuse afwijkingen, voorkomend bij mastopathie, worden in het algemeen niet gepuncteerd. In de periode 1974-1978 vonden nog geen gerichte puncties plaats met behulp van de echografie. Uit de bewerking van de patiënten van de polikliniek voor borstklieronderzoek uit de jaren 1978 t/m 1981, die werd uitgevoerd door Meischke-de Jongh (Meischke-de Jongh, Blonk, c.s. 1983) blijkt dat van de 1129 in die jaren onderzochte patiënten er 435 in aanmerking kwamen voor een cytologische punctie. Dit is 38.5%.

In de jaren 1974 t/m 1978 werden bij 984 patiënten in totaal 1171 mamma-afwijkingen gepuncteerd. Tabel VII-1 geeft het aantal nieuwe patiënten per jaar. Tabel VII-2 toont het totale aantal gepuncteerde afwijkingen gespecificeerd naar jaar en Papanicolaou klasse. Het totale aantal gepuncteerde laesies bij vrouwen bedroeg 1124 en bij mannen 47. Tabel VII-3 geeft de indeling van de bij vrouwen en mannen gepuncteerde afwijkingen naar Papanicolaou klasse. Tabel VII-4 geeft de verdeling in solide afwijkingen en cysten ingedeeld naar Papanicolaou klasse. Het totale aantal cysten bedraagt 213, dit is 18.2% van het totale aantal gepuncteerde afwijkingen. Het grootste deel van de puncties werd verricht door de cytoloog (punctie B); er zijn echter vrij veel puncties door anderen uitgevoerd (punctie A): 829 afwijkingen werden gepuncteerd door de cytoloog, 316 door anderen, bij 26 afwijkingen is niet bekend wie de punctie heeft verricht. Tabel VII-5 geeft hiervan een overzicht ingedeeld naar Papanicolaou klasse.

Indien men als criterium voor de technische vaardigheid van degenen die de puncties verrichten neemt het percentage punctaten dat geen mamma-epitheel bevat blijkt er een duidelijk verschil te bestaan tussen A en B. Bij de door de cytoloog verrichte puncties bevat 6.2% van de punctaten geen mamma-epitheel; bij de door anderen verrichte puncties 20.6%. Het blijkt bovendien dat het aantal carcinoemen in de groep Papanicolaou 0 punctie A relatief veel groter is dan in de groep Papanicolaou 0 punctie B. Hierop zal later worden teruggekomen.

Bij 340 afwijkingen werd een definitieve diagnose verkregen door middel van histopathologisch onderzoek. Dit is 29% van het totale aantal gepuncteerde laesies. Er werden 194 maligne tumoren gevonden en 146 benigne afwijkingen. Tabel VII-6 geeft een overzicht ingedeeld naar de jaren waarin het onderzoek werd verricht.

Bij 831 gepuncteerde laesies werd geen histopathologisch onderzoek verricht. Acht-en-tachtig maal waren er voldoende klinische argumenten voor het vaststellen van maligniteit, zonder dat er histologisch onderzoek werd verricht. Dit betreft 78 inoperabele mammacarcinomen en 10 metastasen in de mamma van andere primaire tumoren. Tabel VII-7 geeft een overzicht van deze groep maligne afwijkingen ingedeeld in Papanicolaou klassen en onderverdeeld in de groepen punctie A en punctie B. De punctaten van de metastasen werden allen als zeker maligne beoordeeld (Pap. V).

Tabel VII-1 AANTAL NIEUWE PATIENTEN PER JAAR - RRTI

	Verwezen naar		Onder behandeling/controle voor andere maligniteit	Totaal
	Mammapoli	Anderen		
1974	84	100	27	211
1975	67	101	25	193
1976	70	72	21	163
1977	128	46	27	201
1978	154	42	20	216
Totaal	503	361	120	984

Tabel VII-2 TOTALE AANTAL GEPUNCTEERDE MAMMA-AFWIJKINGEN INGEDEELD NAAR PAPANICOLAOU KLASSE - RRTI

Pap. klasse	1974	1975	1976	1977	1978	Totaal
0	20	23	22	23	32	120
I	52	57	47	78	56	290
II	87	83	65	92	131	458
III	7	12	4	4	8	35
IV	3	4	8	12	5	32
V	50	44	55	43	44	236
Totaal	219	223	201	252	276	1171

Tabel VII-3 AANTAL GEPUNCTEERDE AFWIJKINGEN BIJ VROUWEN EN MANNEN - RRTI

Pap. klasse	Vrouwen	Mannen	Totaal
0	110	10	120
I	282	8	290
II	434	24	458
III	34	1	35
IV	32	0	32
V	232	4	236
Totaal	1124	47	1171

Tabel VII-4 SOLIDE AFWIJKINGEN EN CYSTEN - RRTI

Pap. klasse	Solide	Cyste	Totaal
0	120	0	120
I	223	67	290
II	316	142	458
III	34	1	35
IV	30	2	32
V	235	1	236
Totaal	958	213	1171

Tabel VII-5 MAMMAPUNCTIES UITGEVOERD DOOR CYTOLOOG (B), ANDEREN (A), NIET BEKEND (?) - RRTI

Pap. klasse	Punctie B	Punctie A	Punctie ?	Totaal
0	51	65	4	120
I	212	73	5	290
II	363	86	9	458
III	28	7	-	35
IV	23	9	-	32
V	152	76	8	236
Totaal	829	316	26	1171

Tabel VII-6 AANTAL GEPUNCTEERDE LAESIES MET HISTOLOGISCH ONDERZOEK - RRTI

	Benigne	Maligne	Totaal
1974	37	32	69
1975	30	40	70
1976	27	38	65
1977	30	42	72
1978	22	42	64
Totaal	146	194	340

Bij 23 mammacarcinomen werd een cytologische punctie verricht na radiotherapie. Het resultaat wordt weergegeven in tabel VII-8. Geen van deze laesies werd na de cytologische punctie histologisch onderzocht. Aangezien het in verband met de na radiotherapie optredende fibrose vrij-

Tabel VII-7 INOPERABELE CARCINOMEN, KLINISCH MALIGNE, GEEN HISTOLOGISCHE DIAGNOSE - RRTI

Pap. klasse	Punctie B	Punctie A	Totaal
0	1	1	2
I	1	0	1
II	1	1	2
III	1	0	1
IV	1	3	4
V	36	32	68
Totaal	41	37	78

Tabel VII-8 PUNCTATEN VAN MAMMACARCINOMEN NA RADIOTHERAPIE - RRTI

Pap. klasse	Aantal
0	5
I	3
II	3
III	1
IV	2
V	9
Totaal	23

Tabel VII-9 TOTALE AANTAL PUNCTATEN GESCHIKT VOOR BEWERKING - RRTI

Pap. klasse	Benigne			Maligne			Totaal
	Histologisch	Klinisch follow-up	Totaal	Histologisch	Klinisch onderzoek	Totaal	
0	14	61	75	6	2	8	83
I	30	173	203	3	1	4	207
II	83	230	313	10	2	12	325
III	14	2	16	13	1	14	30
IV	5	-	5	19	4	23	28
V	-	-	-	143	78	221	221
Totaal	146	466	612	194	88	282	894

wel onmogelijk is door fysisch onderzoek of mammografie met zekerheid tumor residu of recidief vast te stellen of uit te sluiten is er bij deze patiënten geen verificatie van het cytologische onderzoek mogelijk. Deze punctaten werden daarom van de bewerking uitgesloten.

Twee-honderd-acht-en-veertig punctaten werden uitgesloten van de bewerking omdat de follow-up periode korter was dan twee jaar of omdat er geen follow-up was. Tenslotte moesten nog zes patiënten worden uitgesloten omdat er op het moment van de bewerking geen klinische gegevens beschikbaar waren.

Over blijven 466 gepuncteerde afwijkingen waarbij weliswaar geen histologisch onderzoek werd verricht maar waarbij de follow-up periode langer was dan 2 jaar. Bij deze patiënten werden in een periode variërend van 2 tot 7 jaar geen aanwijzingen voor maligniteit gevonden. Het totale aantal punctaten dat bewerkt kan worden bedraagt 894: 340 bevestigd door histologisch onderzoek en 554 door klinisch onderzoek dan wel door follow-up, 88 klinisch maligne en 466 klinisch benigne. Tabel VII-9 geeft een overzicht van het totale aantal punctaten geschikt voor bewerking ingedeeld naar Papanicolaou klasse.

## 7.2. Mamma-afwijkingen waarbij histologisch onderzoek werd verricht

### 7.2.1. Benigne afwijkingen

Bij 146 laesies vond kortere of langere tijd nadat een cytologische punctie was verricht een chirurgische ingreep plaats waarbij weefsel werd verkregen voor histologisch onderzoek.

Tabel VI-10 geeft de histologische diagnoses in relatie tot het cytologische onderzoek ingedeeld naar Papanicolaou klasse. Uit deze tabel blijkt dat er nooit een Papanicolaou klasse V werd gegeven bij deze benigne afwijkingen. Er zijn dus geen foutief positieve cytologische verslagen. Helaas was de beoordeling echter 14 maal ten onrechte verdacht en vijf maal ten onrechte zeer verdacht. Bovendien werd bij drie adenofibromen en tien gevallen van mastopathie, hoewel de cytologische beoordeling Papanicolaou klasse II was, toch zekerheidshalve lokale excisie gevraagd. Bij 32 benigne laesies was dus de uitslag van het cytologische onderzoek het argument of één van de argumenten tot het verrichten van een lokale excisie.

Tabel VII-11 geeft de uitkomst van het fysische en röntgenologische onderzoek. Het blijkt dat het fysische onderzoek 18 maal verdacht was voor maligniteit en de mammografie 49 maal. Mammografie en fysisch onderzoek waren beide verdacht in zeven gevallen.

Tabel VII-10 HISTOLOGISCH BEVESTIGDE BENIGNE AFWIJKINGEN INGEDEELD NAAR PAPANICOLAOU KLASSE - RRTI

Histologische diagnose	Papanicolaou klasse						Totaal
	0	I	II	III	IV	V	
Adenofibroom	3	2	16	3	-	-	24
Mastopathie	5	22	59	9	5	-	100
Melkgangpapilloom	-	2	1	1	-	-	4
Ductectasie	-	-	2	-	-	-	2
Mastitis	-	-	3	1	-	-	4
Lipoom	3	2	-	-	-	-	5
Geen maligniteit	3	2	2	-	-	-	7
Totaal	14	30	83	14	5	-	146



Tabel VII-11 FYSISCH ONDERZOEK EN MAMMOGRAFIE BIJ DE HISTOLOGISCH BENIGNE AFWIJKINGEN - RRTI

	Palp + Rö -	Palp - Rö +	Palp + Rö +	Palp - Rö -	Totaal
Adenofibroom	-	7	-	17	24
Mastopathie	6	31	2	61	100
Melkgangpapilloom	1	-	1	2	4
Ductectasie	-	-	1	1	2
Mastitis	2	-	1	1	4
Lipoom	1	1	-	3	5
Geen maligniteit	1	3	2	1	7
Totaal	11	42	7	86	146

#### 7.2.1.1. Adenofibroom

De diagnose adenofibroom werd bij het histologische onderzoek van geëxstirpeerde mammatumoren in totaal 24 maal gesteld. De 24 adenofibromen zijn afkomstig van 24 patiënten, van wie de leeftijd varieerde van 17 tot 75 jaar met een gemiddelde van 38.7 jaar. De gegevens zijn vermeld in tabel VII-12. Bij het fysische onderzoek werd 19 maal een goed begrensde mobiele knobbel gepalpeerd passend bij adenofibroom, viermaal een meer diffuse afwijking terwijl bij één patiënt geen nadere omschrijving van de gepalpeerde afwijking werd gegeven. Het fysische onderzoek was nooit verdacht voor maligniteit. Het mammogram was 17 maal benigne, zevenmaal verdacht en nooit zeker maligne. Er werden 31 cytologische puncties verricht: vijf laesies werden tweemaal gepuncteerd en één drie maal. Veertien laesies werden door de cytoloog gepuncteerd; 10 door anderen. De uitslag van het cytologische onderzoek was driemaal Pap. 0, tweemaal Pap. I, 16 maal Pap. II en driemaal Pap. III.

Tabel VII-12 GEGEVENS BETREFFENDE DE PUNCTATEN MET DE HISTOLOGISCHE DIAGNOSE ADENOFIBROOM - RRTI

Pap. klasse	Mamma		Punctie					Palp.			Rö.			Totaal
	l	r	B	A	?	S	C	-	+	?	-	+	?	
0	2	1	-	3	-	3	-	3	-	-	3	-	-	3
I	2	-	2	-	-	2	-	2	-	-	1	1	-	2
II	8	8	9	7	-	16	-	16	-	-	12	4	1	16
III	-	3	3	-	-	3	-	3	-	-	1	2	-	3
IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totaal	12	12	14	10	-	24	-	24	-	-	17	7	-	24

Driemaal bevatte het punctaat geen of vrijwel geen epitheelcellen. Deze drie puncties werden verricht door minder ervarenen, terwijl het bovendien tweemaal een fibroserend adenofibroom betrof, hetgeen mede de oorzaak kan zijn geweest van de slechte opbrengst van de betreffende punctaten. Driemaal bevatte het punctaat weinig tot matig veel epitheelcellen; 18 maal veel tot zeer veel. In de Papanicolaou klasse II werden in 11 punctaten cellen met grote kernen aangetroffen. Driemaal werd zekerheidshalve lokale excisie gevraagd. Bij drie patiënten werd een zo sterke atypie aangetroffen dat er een Papanicolaou klasse III werd afgegeven. Tweemaal werd er echter in de beschrijving vermeld dat er bij histologisch onderzoek vermoedelijk toch een goedaardige afwijking zou worden gevonden. Bij twee van deze drie adenofibromen werd ook bij histologisch onderzoek plaatselijk atypisch epitheel aangetroffen.

Bij de herbeoordeling van de drie verdachte punctaten toonden twee punctaten atypie die kan voorkomen bij adenofibroom of mastopathie, ze kregen dus een Papanicolaou klasse II. Bij het derde punctaat bleef de uitspraak verdacht gehandhaafd in verband met het relatief grote aantal atypische cellen. Bij dit adenofibroom werd ook histologisch sterke epitheel atypie gevonden.

### 7.2.1.2. Fibrocysteuze mastopathie

Bij 100 gepuncteerde mamma laesies werd kortere of langere tijd na de cytologische punctie een excisiebiopsie verricht, met als histologische diagnose mastopathie. Deze 100 laesies kwamen voor bij 90 patiënten; acht patiënten hadden twee afwijkingen en één patiënt had drie afwijkingen die werden geëxcideerd. Zestien laesies werden tweemaal gepuncteerd, drie laesies driemaal en twee viermaal zodat er in totaal 128 puncties werden verricht. De gegevens zijn samengevat in tabel VII-13. Er waren 83 solide afwijkingen en 17 cysten. De laesies waren 41 maal duidelijk afgegrensd als een tumor palpabel en 53 maal minder goed begrensd of diffuus, omschreven als korrelig gebied, streng, klontering, etc. Tweemaal was er geen weerstand palpabel (bij één patiënte was de tepel ingetrokken); bij drie patiënten was er geen goede beschrijving van het fysische onderzoek voorhanden.

Zesmaal was het fysisch onderzoek verdacht bij onverdachte mammografie, 31 maal was alleen de mammografie verdacht en tweemaal zowel fysische onderzoek als mammografie. De leeftijd van de patiënten varieerde van 25 tot 80 jaar met een gemiddelde van 43.8 jaar. De cytologische beoordeling was vijfmaal Pap. 0, 22 maal Pap. I, 59 maal Pap. II, negenmaal Pap.

Tabel VII-13 GEGEVENS BETREFFENDE DE PUNCTATEN MET DE HISTOLOGISCHE DIAGNOSE FIBROCYSTEUZE MASTOPATHIE - RRTI

Pap. klasse	Mamma		Punctie			S		Palp.			Rö.			Totaal
	l	r	B	A	?	S	C	-	+	?	-	+	?	
0	3	2	3	2	-	5	-	3	2	-	5	-	-	5
I	13	9	14	8	-	17	5	21	1	-	14	8	-	22
II	21	38	46	13	-	48	11	54	5	-	39	20	-	59
III	5	4	7	2	-	9	-	9	-	-	6	3	-	9
IV	1	4	5	-	-	4	1	5	-	-	2	2	1	5
V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totaal	43	57	75	25	-	83	17	92	8	-	66	33	1	100

III en vijfmaal Pap. IV. Vijf punctaten bevatten slechts een enkel veldje mammaepitheel (drie maal punctie B, tweemaal punctie A) en kregen daarom Pap. klasse 0. De geringe opbrengst van deze vijf puncties kan worden verklaard door het histologische beeld van de afwijkingen, waarbij fibrose op de voorgrond stond. Atypische cellen, meestal in kleine groepjes gelegen, met vergroten en in grootte en vorm variërende kernen, en een enkele keer met nucleoli werden beschreven in 46 punctaten van solide afwijkingen en in twee cysten, terwijl in drie cysten papillaire groepjes cellen werden beschreven. In de groep Papanicolaou klasse II, de classificatie waarbij geen aanwijzingen voor maligniteit bestaan werd toch in verband met de aanwezige atypie tienmaal zekerheidshalve lokale excisie en histopathologisch onderzoek gevraagd, negenmaal bij solide afwijkingen en éénmaal bij een cyste met papillaire epitheelgroepen. Negenmaal werd het punctaat als verdacht voor maligniteit beoordeeld (Pap. III). Zesmaal was dit een genuanceerde beoordeling: vermoedelijk passend bij mastopathie of adenofibroom; gegeven de gevonden atypie is maligniteit echter niet uitgesloten en driemaal was de beoordeling verdacht voor maligniteit zonder nadere omschrijving.

Vijfmaal werd het punctaat als zeer verdacht voor maligniteit beoordeeld (Pap. IV); viermaal bij een solide afwijking en éénmaal bij een cyste. Bij één van deze vijf punctaten werd de mogelijkheid van mastopathie of adenofibroom in de conclusie van het cytologische onderzoek genoemd; de overige vier werden zonder meer als zeer verdacht voor maligniteit beoordeeld. In een aantal gevallen kon de atypie in de punctaten worden verklaard door het histologische beeld waarbij epitheliose en intraductale papillomatose werd aangetroffen.

Bij de herbeoordeling van de negen punctaten met Papanicolaou klasse III werd zesmaal een atypie zoals voorkomt bij mastopathie of adenofibroom herkend; er vond herclassificatie plaats naar Papanicolaou klasse II. Bij twee punctaten bleef onzekerheid bestaan. Ze werden enkele malen herbeoordeeld waarbij het oordeel de ene maal Papanicolaou klasse III en de andere maal klasse II was. Eén punctaat was op het moment van de herbeoordeling niet beschikbaar. De vijf punctaten met Papanicolaou klasse IV werden als volgt herbeoordeeld: het cystevocht behield klasse IV met de differentiële diagnose papillair carcinoom of papilloom. Eén punctaat van een solide afwijking kreeg bij herbeoordeling Pap. II, één punctaat kreeg Pap. II/III (vermoedelijk mastopathie, maligniteit niet uitgesloten, histologisch onderzoek is nodig), éénmaal werd er getwijfeld tussen Pap. III en IV en één punctaat behield Papanicolaou klasse IV. Samenvattend moet worden gesteld dat het cytologische onderzoek 14 maal ten onrechte verdacht of zeer verdacht was terwijl bovendien in de groep met Papanicolaou klasse II achteraf eveneens ten onrechte 10 maal lokale excisie werd geadviseerd. In totaal werd dus, als alleen wordt uitgegaan van het advies van de cytoloog (mogelijk waren er ook andere argumenten) 24 maal excisie verricht van een afwijking die volgens histologische criteria benigne bleek te zijn. Het fysische onderzoek was slechts achtmaal ten onrechte verdacht voor maligniteit; de mammografie echter 33 maal. Tweemaal waren zowel fysisch onderzoek als mammografie verdacht. Het mammogram werd echter nooit met zekerheid maligne genoemd, evenmin als het cytologische onderzoek.

### 7.2.1.3. Melkgangpapilloom en papillomatose

Bij twee patiënten werd histologisch de diagnose intraductaal papilloom gesteld, bij één patiënt subareolaire papillomatose en bij één patiënt met een centraal gelegen afwijking werd alleen atypie van het ductus epitheel gevonden. Deze patiënt is bij de groep patiënten met intraductale papillomen en papillomatose gevoegd omdat er geen indeling in een andere groep mogelijk werd geacht. De leeftijd van de patiënten varieerde van 36 tot 83 jaar. Twee laesies waren in de linker en twee in de rechter mamma gelokaliseerd; alle puncties werden verricht door de cytoloog. Twee laesies werden tweemaal gepuncteerd. Bij de palpatie werd tweemaal een circums-

cripte afwijking gevonden, éénmaal een onscherp begrensde weerstand en éénmaal alleen een strengetje. Bij de twee patiënten met de circumscripte afwijking werd bij de punctie vocht verkregen. Bij de twee circumscripte afwijkingen was het fysische onderzoek verdacht voor maligniteit. Bij één van deze patiënten was ook de mammografie verdacht en bovendien de cytologie. De uitkomst van het cytologische onderzoek was tweemaal Pap. I, éénmaal Pap. II en éénmaal Pap. III. Bij deze laatste punctie werd vocht verkregen. Het sediment bevatte macrofagen en veel afgeronde en papillaire groepen epitheel plaatselijk met vergrote en onregelmatige kernen (Afb. K.12). De diagnose was cyste met papillomatose van de wand; maligniteit niet uitgesloten. Bij de herbeoordeling bleef de Papanicolaou klasse III gehandhaafd. Bij het histologische onderzoek werd echter geen maligniteit gevonden; de diagnose was subareolaire gangpapillomatose.

#### 7.2.1.4. **Ductectasie**

Bij twee patiënten werd door middel van histologisch onderzoek de diagnose ductectasie gesteld. Beide patiënten hadden tepeluitvloed. De eerste patiënt, een 67-jarige vrouw onderging driemaal een punctie van de rechter mamma. De punctaten bevatten veel amorf materiaal en enkele veldjes geprikkeld mamma-epitheel. Het fysische onderzoek was onverdacht, de mammografie toonde aanvankelijk het beeld van multipele kleine cysten en een verwijde melkgang. Na één jaar en vier maanden waren er echter fijne kalkschaduwen achter de tepel zichtbaar. Dit was de indicatie voor een conusexcisie. Bij histologisch onderzoek werden ductectasieën gevonden gevuld met amorf materiaal en gehyaliniseerd bindweefsel in de wanden.

De tweede patiënt, een 42-jarige vrouw had een weerstand lateraal van de linker tepel. Het fysische onderzoek leverde geen aanwijzingen voor maligniteit op; mammografie werd niet verricht. Bij de punctie werd een kleine hoeveelheid vocht verkregen, dat macrofagen bevatte, vrij veel apocriene cellen en benigne mamma-epitheel. In verband met de persisterende tepeluitvloed werd 9 maanden na de cytologische punctie microdochectomie verricht. Het histologische onderzoek toonde ductectasieën, fibrose en een pericanaliculair lymfoplasmacellulair infiltraat.

#### 7.2.1.5. **Mastitis**

De diagnose mastitis werd viermaal histologisch gesteld. Tweemaal acuut/subacuut in combinatie met mastopathie, tweemaal als een chronische granulomateuze mastitis. De leeftijd van de patiënten varieerde van 46 tot 63 jaar. Bij de acute/subacute mastitis was het fysische onderzoek beide malen zeer verdacht voor maligniteit door de infiltratie van de huid met pigskin. De mammografie was bij één patiënt verdacht. De punctaten toonden het duidelijke beeld van mastitis met veel leucocyten en macrofagen en bij één van de patiënten ook fibroblasten, histiocyttaire reuscellen en veldjes geprikkeld mamma-epitheel. Bij de twee patiënten met chronische granulomateuze mastitis was het fysische onderzoek éénmaal verdacht voor maligniteit (een grote tumor gefixeerd aan huid en onderlaag); mammografie werd bij deze patiënt niet verricht. Bij de tweede patiënt waren er noch bij het fysische onderzoek noch bij de mammografie aanwijzingen voor maligniteit. Bij de eerste patiënt met chronische granulomateuze mastitis werd viermaal een punctie verricht: driemaal werd pus verkregen, éénmaal (bij de derde punctie) zeer atypisch mamma-epitheel verdacht voor maligniteit. Aangezien bij de vierde punctie naast leucocyten tekenen van chronische ontsteking werden gevonden namelijk fibroblasten, histiocyttaire reuscellen en een enkel veldje epitheloïde cellen was de uiteindelijke cytologische diagnose toch ontsteking. Bij de tweede patiënt bevatte het punctaat necrose, lymfocyten, velden epitheloïde cellen, fibroblasten, histiocyttaire reuscellen en bovendien groepen zeer atypisch mamma-epitheel met grote kernen en nucleoli. Hierdoor werd het punctaat ten onrechte verdacht voor maligniteit genoemd. Bij de herbeoordeling werd de diagnose chronische granulomateuze mastitis, mogelijk tuberculose wel gesteld. Hoewel in geen van de biopten tuberkel bacillen werden aangetoond is uit het klinisch verloop (bij één patiënt spondylitis tuberculosa) en uit de goede reactie op tuberculostatica de diagnose tuberculeuze mastitis zeer waarschijnlijk geworden. Bo-

vendien werd op één van de cytologische punctaten achteraf nog een Ziehl-Neelsen kleuring verricht waarbij zuurvaste staafjes werden aangetoond.

#### 7.2.1.6. **Lipoom**

De diagnose lipoom werd door middel van histologisch onderzoek gesteld bij vijf patiënten, vier vrouwen en één man; de leeftijd varieerde van 35 tot 85 jaar. Het fysische onderzoek was éénmaal verdacht voor carcinoom door fixatie van het tumortje aan de huid. Er waren twee patiënten met een melanoom en één met een cervixcarcinoom in de anamnese, waardoor de aanwezigheid van een tumor in de mamma, onafhankelijk van het fysische onderzoek verdacht was voor een metastase. De mammografie was éénmaal verdacht; bij de mannelijke patiënt werd geen mammografie verricht. Eén cytologisch punctaat bevatte alleen bloed (punctie A), twee alleen vetweefsel en twee bovendien enkele veldjes mamma-epitheel, afkomstig uit de omgeving van het lipoom.

#### 7.2.1.7. **Histologisch onderzoek: geen aanwijzingen voor maligniteit**

Zevenmaal is als uitslag van het histopathologisch onderzoek alleen bekend dat er geen maligniteit werd aangetroffen. Driemaal werd het histologische onderzoek elders verricht en was er geen volledig verslag beschikbaar. Bij één van deze patiënten ontbreken ook de gegevens van fysisch en röntgenologisch onderzoek; bij de andere twee was het fysische onderzoek negatief, de mammografie verdacht. Het cytologische onderzoek was bij deze patiënten resp. Pap. II, I en 0.

Driemaal bestond er een ander maligne proces in de omgeving van de mamma: een chondrosarcoom van de schouder, een osteosarcoom van de thoraxwand en een melanoom metastase in de oksel. Door stuwing in de mamma was bij twee van deze patiënten het fysische onderzoek verdacht voor mastitis carcinomatosa en bij de derde patiënt voor lymfangitis carcinomatosa van de huid. Bij twee van deze drie patiënten was de mammografie tengevolge van de stuwing eveneens verdacht; bij de derde patiënt werd geen mammografie verricht. De cytologie leverde tweemaal Pap. 0 op (oedeemvocht) en éénmaal Pap. I.

Bij de laatste patiënt uit deze groep waren wervelmetastasen aangetoond. Bij het onderzoek dat verricht werd ter opsporing van de primaire tumor bleek de mammografie rechts verdacht te zijn zonder dat er palpabele afwijkingen aanwezig waren. De cytologische punctie op geleide van de mammografie was negatief. Bij obductie werd als primaire tumor een niercarcinoom gevonden.

#### 7.2.2. **Maligne afwijkingen**

Honderd-vier-en-negentig gepuncteerde mamma-afwijkingen bleken bij histologisch onderzoek maligne te zijn. Dit betreft 187 primaire mammacarcinomen, één primair non-Hodgkin lymfoom en zes metastasen van andere maligne tumoren. De zes in de mamma gemetastaseerde afwijkingen zijn: plaveiselcelcarcinoom van de cervix uteri, plaveiselcelcarcinoom van de vulva, adenocarcinoom van het ovarium, adenocarcinoom van het endometrium, melanoom en non-Hodgkin lymfoom. Alle maligne aandoeningen kwamen voor bij vrouwen; er waren geen mannen in deze serie. De punctaten zijn afkomstig van 190 patiënten; vier patiënten hadden een dubbelzijdig carcinoom. Vijf tumoren werden tweemaal gepuncteerd, vier driemaal, één viermaal en één zesmaal zodat er in totaal 215 puncties werden verricht. Er waren slechts drie cysteuze afwijkingen; 191 tumoren waren solide. De leeftijd van de patiënten varieerde van 26 tot 88 jaar en bedroeg gemiddeld 60.1 jaar.

In tabel VII-14 zijn de gegevens betreffende deze punctaten weergegeven ingedeeld naar Papanicolaou klasse. Bij zes tumoren bevatten de punctaten geen of vrijwel geen epitheel en was dus de Papanicolaou klassificatie 0. Dit is 3.1% van het totale aantal van 194 gepuncteerde maligne tumoren. Bij deze puncties is er sprake van technisch falen; al deze puncties werden verricht door minder ervarenen (punctie A). Bij 13 tumoren bevatten de punctaten voldoende epitheel-

cellen, die evenwel geen kenmerken van maligniteit toonden. De beoordeling was driemaal Pap. I en tienmaal Pap. II. Dit zijn dus foutief negatieve punctaten, 6.7% van het totale aantal maligne tumoren. Dertien punctaten werden als verdacht voor maligniteit beoordeeld (Pap. III, 6.7%) en 19 als zeer verdacht (Pap. IV, 9.8%). Deze verdachte en zeer verdachte punctaten vormen 16.5% van het totale aantal maligne tumoren. Honderd-drie-en-veertig punctaten, 73.7% van de tumoren, werden met zekerheid als maligne beoordeeld. Samenvattend kan worden gesteld dat 9.8% van de punctaten foutief negatief waren, hetzij door een technische, hetzij door een interpretatiefout, en dat 90.2% correct als verdacht tot zeker maligne werden beoordeeld. Het fysische onderzoek was 141 maal verdacht voor maligniteit; dit is 72.7% van het totale aantal tumoren. De combinatie van fysisch onderzoek en cytologie was verdacht of positief in 96.4%. De mammografie was 150 maal verdacht of positief, dit is 84.3% van de 178 tumoren waarbij mammografie werd verricht en waarvan de uitslag bekend was. Fysisch onderzoek en/of mammografie tezamen waren verdacht of positief in 178 gevallen, dat is 91.8% van de 194 onderzochte maligne tumoren.

Tabel VII-14 GEGEVENS BETREFFENDE DE HISTOLOGISCH BEWEZEN MALIGNE TUMOREN - RRTI

Pap. klasse	To-taal		Mamma li re		Punctie			S C		Palp.+ rō.-	Palp.+ rō.?	Palp.- rō.+	Palp.+ rō.+	Palp.- rō.-
		%			B	A	?							
0	6	3.1	3	3	-	6	-	6	-	-	1	1	3	1
I	3	1.5	2	1	2	1	-	2	1	-	-	2	1	-
II	10	5.2	7	3	7	3	-	10	-	2	-	3	5	-
III	13	6.7	7	6	9	4	-	13	-	1	-	1	5	6
IV	19	9.8	11	8	13	6	-	18	1	1	1	5	11	1
V	143	73.7	68	75	99	38	5	142	1	8	14	25	88	8
Totaal	194	100%	98	96	130	58	5	191	3	12	16	37	113	16

Zestienmaal waren er dus noch bij fysisch onderzoek noch bij mammografie aanwijzingen voor maligniteit. Bij deze 16 tumoren was echter het cytologische onderzoek 15 maal verdacht of positief (zesmaal Pap. III, éénmaal Pap. IV, achtmaal Pap. V). Fysisch onderzoek en/of mammografie en/of cytologie waren dus verdacht of positief bij 193 van de 194 maligne tumoren. Dit is 99.5%.

Bij één patiënt waren fysisch onderzoek en mammografie foutief negatief en bevatte het punctaat geen epitheelcellen. Dit betrof een 56-jarige vrouw met klinisch het beeld van een uitgebreide mastopathie. In verband met ernstige klachten werd besloten tot subcutane mastectomie en het aanbrengen van een prothese. Tijdens de operatie ontdekte de chirurg dat er sprake was van een carcinoom. Als de cytologische punctie bij deze patiënt beter was uitgevoerd of was herhaald zou de diagnose carcinoom naar alle waarschijnlijkheid vóór de operatie zijn gesteld. Bij drie van de 194 maligne afwijkingen werd bij de punctie vocht verkregen. Deze drie punctaten werden bij de cysten ingedeeld. Merkwaardigerwijs betrof het echter in geen van deze gevallen een mammacarcinoom in een cyste. Bij de eerste patiënt (het cystevocht bevatte geen maligne cellen) werd in het operatiepreparaat als toevalsbevinding in de omgeving van een "benigne" cyste een klein intraductaal carcinoom gevonden. Bij de tweede patiënt (met cytologie Papanicolaou klasse IV) was er sprake van een verweekte metastase van een plaveiscelcarcinoom van de cervix uteri. De derde patiënt (met cytologie Pap. V) had een primair mammacarcinoom met holtevorming door centrale verweking.

### 7.3. Analyse van de foutief negatieve punctaten

#### 7.3.1. Papanicolaou klasse 0

Bij zes patiënten met een histologisch bevestigd mammacarcinoom bevatte het mammapunctaat geen of vrijwel geen mamma-epitheel. Dit betrof één inoperabel carcinoom, waarbij alleen een stansbiopsie werd verricht en vijf carcinomen waarbij na lokale excisie, al of niet na vriescoupe-onderzoek mamma-amputatie met okseltoilet werd verricht. Alle puncties werden verricht door minder ervarenen; geen enkele door de cytoloog. Eén patiënt had een groot inoperabel carcinoom met een diameter van 5.5 cm, gefixeerd aan huid en onderlaag. Degene die deze mammapunctie heeft verricht heeft duidelijk gefaald. Er werd tevens een okselklier gepuncteerd. Dit punctaat bevatte wel enkele groepen tumorcellen. Eén patiënt die hierboven reeds werd genoemd had een massa in de borst die bij palpatie imponeerde als mastopathie, terwijl er ook mammografisch geen aanwijzingen voor maligniteit bestonden. In verband met klachten en de angst van de patiënt werd besloten subcutane mastectomie te verrichten en een prothese in te brengen. Tijdens de operatie ontdekte de chirurg dat de afwijking verdacht was voor maligniteit. Bij histologisch onderzoek werd een carcinoom gevonden infiltrerend groeiend in de gehele klierschijf. Ook bij deze uitgebreide tumor heeft degene die de punctie verrichtte gefaald. Eveneens bij de overige vier patiënten met tumoren van respectievelijk 3.0, 3.0, 2.0, en 1.5 cm diameter moet de punctie inadequaat zijn uitgevoerd. Bij één van de patiënten bevond zich in een palpabele tumormassa van 3 cm een carcinoom met een diameter van 1.5 cm. Hier kan naast de tumor zijn geprikt. Bij een andere patiënt was het carcinoom plaatselijk scirreus, waardoor de aspiratie van de tumorcellen moeilijk kan zijn geweest. Zoals reeds werd vermeld was bij één van de patiënten zowel fysisch onderzoek als mammografie negatief; bij de overige vijf waren fysisch onderzoek of mammografie of beide verdacht of positief.

#### 7.3.2. Papanicolaou klasse I

Bij drie patiënten met een histologisch bewezen mammacarcinoom leverde het cytologische onderzoek slechts Papanicolaou klasse I op. Bij de herbeoordeling is hierin geen verandering gekomen. Bij één patiënt met een scleroserend adenocarcinoom was het punctaat celarm; het bevatte een klein aantal veldjes benigne mamma-epitheel. De punctie werd verricht door een minder ervarenen; de sclerose van de tumor kan mede verantwoordelijk zijn voor de slechte opbrengst van de punctie. Bij de tweede patiënt werd een cyste gepuncteerd. Het cystevocht bevatte geen voor maligniteit verdachte cellen. Na inspuiten van lucht was de cystewand onscherp begrensd. Dit was de indicatie voor de lokale excisie. Bij histologisch onderzoek werd mastopathie gevonden met één veldje intraductaal carcinoom buiten de cyste. Dit is een toevalsbevinding; er is hier geen sprake van een punctiefout. Bij de derde patiënt werd een tumortje gepuncteerd met een diameter van 1.0 cm. Het punctaat bevatte bipolaire naakte kernen en veldjes benigne mamma-epitheel met lichte atypie. De herbeoordeling was conform. In verband met de verdachte mammografie werd lokale excisie verricht. Het tumortje bleek een adenofibroom te zijn. In een ander stukje weefsel dat werd geëxstirpeerd werd echter een diffuus infiltrerend ductaal carcinoom aangetroffen. Er is in dit geval geen sprake van een fout omdat de gepuncteerde palpabele afwijking ook histologisch benigne was.

Samenvattend kan worden gesteld dat er bij deze drie patiënten éénmaal sprake is van een technische fout, terwijl bij de andere twee patiënten het falen van de cytologie niet als fout is te beschouwen.

Het fysische onderzoek was verdacht bij één van deze patiënten; de mammografie bij alle drie.

#### 7.3.3. Papanicolaou klasse II

Bij tien patiënten met histologisch bewezen mammacarcinoom was de uitslag van het cytologi-

sche onderzoek Papanicolaou klasse II. De gegevens betreffende deze punctaten zijn vermeld in tabel VII-14.

Bij acht patiënten werd naar aanleiding van het verdachte fysische onderzoek en/of het verdachte tot positieve mammogram besloten tot excisie en histologisch onderzoek. Bij deze acht patiënten varieerde de tijd tussen de cytologische punctie en de chirurgische ingreep van 6 tot 38 dagen. Bij de overige twee patiënten was de tijd tussen cytologisch onderzoek en chirurgie veel langer, namelijk resp. 10 en 21 maanden.

Bij de eerste patiënte, een 45-jarige vrouw met klinisch het beeld van een dubbelzijdige fibrocysteuze mastopathie zonder verdenking op maligniteit werd in de rechter mamma een cyste en een "kluit" gepuncteerd, beide met een negatieve uitslag. Aangezien ook het mammogram geen aanwijzingen voor maligniteit toonde werd er afgewacht. Zeven maanden later bleek er mammografisch een toename te zijn van grove en fijne kalkschaduwen; naar aanleiding hiervan werd excisie geadviseerd. Deze afwijking was niet palpabel en het cytologische onderzoek werd niet herhaald. De operatie werd pas drie maanden later verricht in een ander ziekenhuis. Er werd een klein carcinoom gevonden met een diameter van 1.0 cm. De negatieve cytologie kan hier niet verantwoordelijk worden gesteld voor de lange wachttijd. Op het moment van de cytologische punctie waren ook fysisch en röntgenologisch onderzoek niet verdacht en toonden het beeld van een dubbelzijdige mastopathie. Op dit moment was er geen indicatie voor een chirurgische ingreep omdat er geen gelokaliseerde afwijking aanwezig was. Op het moment waarop het mammografische onderzoek verdacht was werd de cytologie niet herhaald en direct excisie geadviseerd.

Bij de tweede patiënt met een vertragingstijd van 21 maanden is een beslissingsfout gemaakt. Zij was al drie jaar onder controle met een als benigne imponerende afwijking in de linker mamma, die soms werd beschreven als een tumortje, soms als een klonterig gebied. Gedurende deze drie jaar was het röntgenologische onderzoek negatief evenals het cytologische onderzoek, dat het beeld toonde van mastopathie. Na drie jaar was er op het mammogram een onscherp begrensde haard zichtbaar, die als maligne werd geduid. Op dit moment werd niet tot excisie besloten; in het verloop van 21 maanden werd het cytologische onderzoek viermaal herhaald steeds met als uitkomst mastopathie. Bij de laatste punctie stelde de cytoloog dat verder cytologisch onderzoek geen zin had en dat excisiebiopsie was aangewezen. De excisie werd toen verricht. In mammaweefsel met alle kenmerken van mastopathie werd een infiltrerend ductaal carcinoom aangetroffen. Bij deze patiënt is grote vertraging opgetreden doordat de klinicus de spelregels van de triple diagnostiek niet volgde. Toen de mammografie met zekerheid als maligne werd beoordeeld had er excisie moeten plaatsvinden, niettegenstaande de negatieve cytologie. Na de lokale excisie volgde mamma amputatie met okseltoilet. De okselklieren waren negatief. Patiënt was vijf jaar na de operatie in leven zonder metastasen.

Dit wat betreft de invloed die de foutief negatieve cytologie heeft gehad op de behandeling van de patiënten.

De analyse van de tien foutief negatieve punctaten met Pap. klasse II levert de volgende gegevens op:

1. Eén punctaat werd herbeoordeeld als zeker maligne. Bij de oorspronkelijke beoordeling waren vrij kleine solitair gelegen cellen niet als tumorcellen herkend.
2. Eén punctaat was celarm (punctie A) en bovendien slecht uitgestreken. Groepjes kleine polymorfe naakte kernen waren oorspronkelijk beoordeeld als beschadigd benigne epitheel. Deze cellen werden herbeoordeeld als zeer verdacht voor maligniteit (Pap. IV). Het celarme punctaat en de slechte wijze van uitstrijken, dus het technische falen was toch de belangrijkste oorzaak van deze gemiste diagnose.
3. Eén punctaat was oorspronkelijk beoordeeld als mastopathie met atypie, waarbij het advies werd gegeven lokale excisie te verrichten. Dit punctaat kreeg bij herbeoordeling de classificatie Pap. III. Het aantal verdachte cellen is echter klein. Ook hier is dus de niet-



optimale punctie de belangrijkste oorzaak voor de gemiste diagnose, evenals bij het voorgaande punctaat.

Driemaal werd dus bij herbeoordeling een hogere Papanicolaou classificatie gegeven waardoor de uitslag veranderde van negatief naar verdacht tot positief.

4. Eén punctaat behield ook bij de "blinde" herbeoordeling Papanicolaou klasse II. De histologische diagnose was lobulaire neoplasie. Na vergelijking met de coupes werd in het punctaat tussen veel macrofagen en benigne epitheel toch een enkel veldje cellen gevonden, dat afkomstig zou kunnen zijn van de lobulaire neoplasie (het lobulaire carcinoma in situ, zoals de oorspronkelijke histologische beoordeling was).
5. Eén punctaat bevatte groepen cytoplasmarijke cellen met sterk in grootte variërende kernen. Deze cellen werden bij de oorspronkelijke en bij de herbeoordeling als apocriene cellen geduid. Bij deze patiënt werd een intraductaal carcinoom gediagnostiseerd. Bij vergelijking van de cytologische en histologische preparaten lijkt het waarschijnlijk dat de cytoplasmarijke cellen toch afkomstig zijn van het intraductale carcinoom. De hoeveelheid cytoplasma, de variatie in kerngrootte en de vorm van de kernen passen erbij. Toch blijft het ook achteraf onmogelijk deze cellen als tumorcellen te herkennen omdat ze geen maligne kenmerken hebben.
- 6-8. Bij drie patiënten moet worden aangenomen dat de geaspireerde cellen niet uit het carcinoom afkomstig zijn, maar uit de mastopathische veranderingen in de omgeving van de tumor. Hiertoe behoort ook de patiënt met de 21 maanden vertraging.
9. Eénmaal werd er een "blinde" punctie verricht bij een niet palpabele mammografische afwijking met microcalcificaties.
10. De boven reeds beschreven patiënt met 10 maanden vertragingstijd, klinisch met fibrocysteuze mastopathie, waarbij evenmin een gerichte punctie mogelijk was.

Bij deze tien patiënten is dus slechts tweemaal sprake van een duidelijke beoordelingsfout, zesmaal moet het falen van het cytologisch onderzoek gedeeltelijk of geheel worden toegeschreven aan de techniek van de punctie, terwijl bij twee patiënten de maligne afwijking niet palpabel was en er geen gerichte punctie kon plaatsvinden omdat er nog geen geleide puncties met behulp van echografie werden verricht.

#### 7.4. **Punctaten met Papanicolaou klasse III en IV bij histologisch bewezen maligne afwijkingen**

Indien de verdachte en zeker positieve punctaten worden samengevoegd zijn 90.2% van de histologisch aangetoonde carcinomen gediagnostiseerd door middel van het cytologische onderzoek. Dit is een redelijk goede score waar in de kliniek goed mee is te werken. Het is echter te betreuren dat het aantal punctaten dat als verdacht of zeer verdacht is beoordeeld en waarop dus maligniteit niet met zekerheid kon worden vastgesteld vrij groot is: in totaal 16.5% van de maligne tumoren (Pap. III 6.7%, Pap. IV 9.8%). Deze punctaten zijn herbeoordeeld. De herbeoordeling gebeurde "blind". De betreffende punctaten waren gemengd met de ten onrechte als verdacht beoordeelde punctaten, afkomstig van histologisch benigne afwijkingen. Alleen de conclusies van de herbeoordeling worden op deze plaats gegeven; cytologische bijzonderheden worden vermeld in het hoofdstuk Discussie.

De 13 punctaten met Papanicolaou klasse III werden als volgt herbeoordeeld:

Twee punctaten werden als zeker maligne beoordeeld; ze kregen Papanicolaou klasse V. Naast anisomorphie van de kernen werd in beide gevallen de rangschikking van de cellen als kenmerkend voor maligniteit beschouwd.

Vier punctaten werden als zeer verdacht beoordeeld (Pap. IV). Om de volgende redenen was

het niet mogelijk maligniteit met zekerheid vast te stellen: éénmaal was de uitstrijk te celarm, éénmaal waren de cellen bij het uitstrijken beschadigd en twee punctaten bevatten slechts een relatief klein aantal atypische cellen naast veel benigne epitheel.

Vier punctaten kregen ook bij de herbeoordeling Papanicolaou klasse III. Eén van deze punctaten bevatte hoofdzakelijk grote gedegeneerde naakte kernen en slechts enkele groepjes intacte atypische cellen; één punctaat bevatte hoofdzakelijk bloed en slechts weinig atypische cellen die bovendien slecht waren geconserveerd; twee punctaten bevatten veel eiwitneerslag, bipolaire naakte kernen en benigne epitheel naast groepjes atypische cellen. Deze twee punctaten zouden dus ook kunnen passen bij mastopathie met atypie en konden daardoor niet hoger dan verdacht worden beoordeeld.

Twee punctaten werden als benigne beoordeeld (Pap. II). Ze bevatten veel macrofagen, veel velden benigne epitheel en slechts enkele groepjes atypische cellen. Ze tonen dus het beeld passend bij mastopathie. Bij één van deze patiënten werd ook een oksellymfklier gepuncteerd. Dit punctaat was zeker maligne.

Eén punctaat was niet beschikbaar voor herbeoordeling. Bij deze patiënt was geen tumor palpabel; de punctie werd verricht op de plaats van een intrekking van de huid.

De 19 punctaten met Papanicolaou klasse IV werden als volgt herbeoordeeld:

Zes punctaten werden als zeker maligne beoordeeld en kregen dus een Papanicolaou klasse V. Negen punctaten hielden de Papanicolaou klasse IV. Hierbij is één verweekte metastase van een plaveiselcelcarcinoom van de cervix uteri. Dit punctaat bevatte necrose en plaatepitheelcellen met vergrote maar weinig polymorfe kernen. Eén punctaat van een non-Hodgkin lymfoma van lage maligniteitsgraad behield eveneens Pap. klasse IV omdat de lymfatische cellen slechts geringe atypie toonden. Drie punctaten bevatten veel benigne epitheel en relatief slechts weinig atypische cellen. Eén punctaat bevatte hoofdzakelijk macrofagen en eveneens relatief weinig atypische cellen. Twee punctaten bevatten compacte groepen kleine atypische cellen, terwijl er vrijwel geen dissociatie van de cellen was. Eén punctaat bevatte kalkneerslag, amorf materiaal en vrij cytoplasmarijke atypische cellen passend bij een intraductaal carcinoom.

Eén punctaat kreeg bij herbeoordeling Papanicolaou klasse III. Dit punctaat bevatte bipolaire naakte kernen, veel benigne epitheel en slechts enkele groepjes atypische cellen.

Drie punctaten konden niet worden herbeoordeeld omdat de preparaten niet beschikbaar waren.

Tabel VII-15 geeft een overzicht van het resultaat van de herbeoordelingen.

Tabel VII-15 HERBEOORDELING VAN DE MAMMAPUNCTATEN MET PAPANICOLAOU KLASSE III EN IV BIJ HISTOLOGISCH MALIGNIE TUMOREN - RRTI

Oorspronkelijke beoordeling		Herbeoordeling Papanicolaou klasse					
		I	II	III	IV	V	?
Pap. III	13	-	2	4	4	2	1
Pap IV	19	-	-	1	9	6	3
Totaal	32	-	2	5	13	8	4

## 7.5. Maligne afwijkingen in de mamma, die niet zijn bevestigd door histologisch onderzoek

Dit betreft 78 mammacarcinomen en 10 metastasen in de mamma van andere primaire tumoren. De 78 carcinomen waren inoperabel door de uitgebreidheid van het tumorproces of door metastasen en in een enkel geval in verband met de slechte algemene toestand van de patient. Deze 78 niet geopereerde primaire mammatumoren zijn op grond van klinische gegevens vrijwel zeker maligne. Het zijn hoofdzakelijk grote tumoren, T3 and T4, soms ulcererend of met lymphangitis carcinomatosa. Verscheidene malen waren er oksel- en ook supraclaviculaire lymfkliermetastasen of werden er metastasen op afstand aangetoond. Bij 13 patiënten werd door middel van een cytologische punctie metastasering bewezen (11 maal in de oksel, éénmaal supraclaviculair, éénmaal infraclaviculair en tweemaal cutaan / subcutaan). De 10 metastasen in de mamma zijn afkomstig van de volgende primaire tumoren: weinig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom van de long (1), ongedifferentieerd longcarcinoom (1), ovariumcarcinoom (2), melanoom (2), maligne fibreus histiocytoom (1), M. Kahler (1), prostaatcarcinoom (2) (in gynaecomastie na lynoral therapie bij één patient in beide mammae). De punctaten van de metastasen werden allen als zeker maligne beoordeeld. In tabel VII-16 zijn de gegevens vermeld, ingedeeld naar Papanicolaou klasse. Opvallend is het grote aantal punctaten dat niet door de cytoloog werd uitgevoerd.

Tabel VII-16 MALIGNE AFWIJINGEN (PRIMAIRE CARCINOMEN EN METASTASEN) DIE NIET HISTOLOGISCH ZIJN BEVESTIGD - RRTI

Pap. klasse	Mamma		Punctie		Palp.+	Palp.+	Palp.+	Palp.—	Palp.—	Palp.?	Totaal
	l	r	B	A	rö.+	rö.?	rö.—	rö.+	rö.—	rö.?	
0	1	1	1	1	2	-	-	-	-	-	2
I	1	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1
II	2	-	1	1	1	1	-	-	-	-	2
III	1	-	1	-	-	1	-	-	-	-	1
IV	2	2	1	3	1	2	-	1	-	-	4
V	43	35	42	36	34	29	5	4	2	4	78
Totaal	50	38	47	41	39	33	5	5	2	4	88

Het fysische onderzoek en de mammografie waren beide positief bij 39 tumoren. Drie-en-dertig maal was bij fysisch onderzoek maligniteit zo evident dat er geen mammografie werd verricht. Vijfmaal was het fysische onderzoek positief en de mammografie negatief. Omgekeerd was eveneens vijfmaal het fysische onderzoek van de mamma negatief en de mammografie positief. Bij deze vijf patiënten bestonden er tevens metastasen. Tweemaal waren fysisch onderzoek en mammografie beide negatief en het cytologische onderzoek met zekerheid positief. Dit betrof één mammacarcinoom met uitgebreide metastasering en één metastase van een melanoom in de mamma. Bij drie patiënten met metastasen in de mamma en één patient met uitgebreide metastasering bij een primair mammacarcinoom was de uitkomst van het fysische onderzoek niet duidelijk vermeld en werd er geen mammografie verricht.

Bij twee carcinomen was de uitslag van het cytologische onderzoek Pap. 0; de punctaten bevatten geen of vrijwel geen epitheelcellen (éénmaal punctie A, éénmaal punctie B). Bij beide patiënten bevatte echter een okselklierpunctaat tumorcellen, zodat de diagnose carcinoom toch cytologisch werd gesteld.

Het resultaat van het cytologische onderzoek bij de maligne tumoren zonder histologisch onderzoek wordt in tabel VII-17 weergegeven in vergelijking met de maligne tumoren waarbij wél histologisch onderzoek werd verricht. Het blijkt dat de resultaten over de gehele linie beter zijn bij de inoperabele tumoren: er zijn minder mislukte puncties, minder foutief negatieve, minder verdachte en zeer verdachte (Pap. III & IV) en meer zeker positieve punctaten (Pap. V).

De sensitiviteit bedraagt voor de verdachte / zeer verdachte en zeker positieve puncties tezamen (Pap. III-V) bij de inoperabele tumoren 94.3 % en bij de tumoren met histologisch onderzoek 90.2 %. Dit verschil is significant ( $p < 0.01$ ).

Het verschil is begrijpelijk; het betreft in het algemeen grote inoperabele tumoren terwijl in de metastasen de cellen als "orgaanvreemd" gemakkelijker als tumorcellen zijn te herkennen.

Tabel VII-17 CYTOLOGISCHE DIAGNOSTIEK VAN MALIGNE MAMMATUMOREN - RRTI

Papanicolaou klasse	Inoperabel - geen histologisch onderzoek		Wel histologisch onderzoek	
0	2	(2.3%)	6	(3.1%)
I-II	3	(3.4%)	13	(6.7%)
III	1	(1.1%)	13	(6.7%)
IV	4	(4.6%)	19	(9.8%)
V	78	(88.6%)	143	(73.7%)
Totaal	88	(100%)	194	(100%)

#### 7.6. **Patiënten met een follow-up periode van twee jaar of langer en klinisch zonder aanwijzingen voor maligniteit**

Tot deze groep behoren 466 gepuncteerde mamma-afwijkingen afkomstig van 395 patiënten, 379 vrouwen en 16 mannen. Bij 60 patiënten werden twee laesies gepuncteerd, bij 8 drie en bij één patiënt vier. In totaal werden er 558 puncties verricht: 65 laesies werden tweemaal gepuncteerd, 12 driemaal en één viermaal. Er waren 329 solide afwijkingen en 137 cysten.

Tabel VII-18 geeft een overzicht van de gegevens ingedeeld naar Papanicolaou klassen. Twee punctaten werden als verdacht voor maligniteit beoordeeld. Het eerste punctaat is afkomstig van een klinisch en röntgenologisch onverdachte afwijking in de rechter mamma bij een patiënt met dubbelzijdige mamma-afwijkingen. De punctaten uit de linker en rechter mamma waren beide verdacht. Links werd een excisiebiopsie verricht waarop bij histologisch onderzoek de diagnose chronische granulomateuze mastitis werd gesteld. Dit is besproken in de rubriek histologisch bewezen benigne mamma-afwijkingen (pag. xx). Rechts werd geen biopsie verricht. Het punctaat bevatte zeer veel groepen mamma-epitheel soms met vergrote en polymorfe kernen. Er waren bovendien veel naaktkernige cellen. Na twee jaar en 9 maanden was er ter plaatse nog een afwijking palpabel. De punctie werd herhaald. Het punctaat was opnieuw celrijk en werd beoordeeld als adenofibroom of mastopathie met enige atypie van het epitheel, Pap. II. Drie jaar later (dus vijf jaar en negen maanden na de éérste punctie) was er nog een rest afwijking palpabel, zonder aanwijzingen voor maligniteit.

De tweede patiënt met verdachte cytologie was een man met M. Hodgkin bij wie in de linker

mamma wat verdikt klierweefsel werd gepalpeerd. Mammografie werd niet verricht. Het punctaat bevatte fibroblasten en veel groepen epitheelcellen met in grootte en ook in vorm variërende kernen. De beoordeling was: maligniteit niet geheel uitgesloten, gaarne herhaling over 6 weken. De punctie werd herhaald; in dit tweede punctaat waren geen aanwijzingen voor maligniteit. In een hierop volgende controle periode van vijf jaar werd geen afwijking in de mamma meer vermeld.

Tabel VII-18 PATIENTEN MET FOLLOW-UP  $\geq$  TWEE JAAR, KLINISCH BENIGNE-  
RRTI

Pap. klasse	Mamma		Punctie			S		Palp.+		Palp.-		Totaal
	l	r	B	A	?	S	C	rö.+	rö.-	rö.+	rö.-	
0	32	29	33	28	-	61	-	1	-	5	55	61
I	93	80	123	46	4	129	44	2	6	18	147	173
II	130	100	187	39	4	137	93	5	6	14	205	230
III	1	1	2	-	-	2	-	-	-	-	2	2
IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totaal	256	210	345	113	8	329	137	8	12	37	409	466

Beide punctaten zijn dus ten onrechte verdacht voor maligniteit genoemd. Aandacht verdient een groep van 57 patiënten die in de follow-up periode van twee jaar of meer geen maligne aandoening kregen, waarbij het cytologische onderzoek negatief was terwijl de uitslag van fysisch onderzoek en/of mammografie verdacht was voor maligniteit. Achtmaal waren zowel fysisch onderzoek als mammografie verdacht, 12 maal alleen het fysische onderzoek en 37 maal alleen de mammografie. De uitslag verdacht voor maligniteit werd bij zeven patiënten, na herbeoordeling van het mammogram, verworpen. De mammografie werd 12 maal binnen zes maanden herhaald en toen negatief bevonden. Een duidelijk benigne afwijking als stuwing of ontsteking was bij vijf patiënten de oorzaak van de foutief positieve mammografie. Eén patiënt weigerde iedere chirurgische ingreep en bij één patiënt werd herhaling van de mammografie geadviseerd, doch om onbekende redenen werd dit advies niet uitgevoerd. Bij negen patiënten die aanvankelijk verdachte palpatoire bevindingen hadden werd bij een volgende controle geen afwijking meer gevonden. Vier van de patiënten hadden een cyste en bij één patiënt was het oorspronkelijk verdacht genoemde tumortje een haematoom. Twee palpatoire verdachte afwijkingen bleken op stuwing respectievelijk op ontsteking te berusten.

Over blijven 23 laesies met een verdacht fysisch en/of mammografisch onderzoek waarbij kennelijk de waarde van het cytologische onderzoek groter werd geacht dan de waarde van palpatie of mammografie (tabel VII-19). Vijf van deze patiënten hadden een cyste.

Het blijkt dat voor de clinicus bij het nemen van de beslissing lokale excisie of observatie de gegevens van fysisch onderzoek en cytologie zwaarder hebben gewogen dan het verdachte mammogram. Dit geldt zeker voor de eerste jaren van de periode waarop het onderzoek betrekking heeft omdat toen de gebruikte röntgenapparatuur niet optimaal was en ook de ervaring van de röntgendiagnost nog beperkt was. Dit heeft geleid tot een voorzichtige beoordeling met relatief veel verdachte mammografieverslagen. Als de mammografie zeker positief was of als er bij herhaling van de mammografie progressie werd gezien vond er uiteraard wel excisiebiopsie en histopathologisch onderzoek plaats. Bij het streven de chirurgische ingrepen te beperken neemt de clinicus een risico: uitstel van de behandeling van een carcinoom zou het gevolg kunnen zijn.

Dit is slechts éénmaal het geval geweest. Onder de 196 histologisch bevestigde carcinomen is er één met een foutief negatieve cytologie, waarbij de klinicus niet heeft gereageerd op het als zeker maligne beoordeelde mammogram. Dit heeft een vertraging van de behandeling tot gevolg gehad. Deze patiënte is besproken op blz. 96 bij de analyse van de foutief negatieve punctaten.

Een cytologisch verslag met Pap. klasse 0 wordt door de klinicus soms ten onrechte als negatief geïnterpreteerd. Dit vond driemaal plaats. Bij drie patiënten met een verdachte mammografie en cytologie Pap. 0 werd afgewacht. Uit het verloop is gebleken dat er gelukkig geen sprake was van een maligne afwijking. Bij de overige drie patiënten met Pap. 0 en verdachte mammografie en/of palpatie werd klinisch geen interpretatiefout gemaakt. Bij twee patiënten met een röntgenologisch verdachte afwijking en Pap. 0 werd de mammografie herhaald en negatief bevonden. Bij één patiënt met Pap. 0 berustte de verdachte palpatie en mammografie op stuwings.

Tabel VII-19 OVERZICHT VAN DE 57 PATIENTEN MET VOOR MALIGNITEIT VERDACHT FYSISCH ONDERZOEK EN/OF MAMMOGRAFIE EN NEGATIEVE CYTOLOGIE, WAARBIJ GEEN HISTOLOGISCH ONDERZOEK WERD VERRICHT - RRTI

I.	Verdachte palpatie, negatieve mammografie		12
	Bij volgende controle geen afwijking te voelen	4	
	Cysten na punctie verdwenen	4	
	Tumortje bleek haematoom te zijn	1	9
	<hr/>		
	Cytologie doorslaggevend		3
II.	Palpatie benigne, mammografie verdacht		37
	Bij herbeoordeling benigne	6	
	Herhaling binnen 6 mnd g.a. (w.o. 1 cyste)	9	
	Advies herhaling, niet gebeurd	1	
	Mastitis	2	
	Stuwings	1	
	Patiënte weigert operatie	1	20
	<hr/>		
	Cytologie doorslaggevend (w.o. 4 cysten)		17
III.	Verdachte palpatie en verdachte mammografie		8
	Tuberculeus abces	1	
	Stuwings	1	
	Herhaling mammografie binnen 6 mnd g.a.	3	5
	<hr/>		
	Cytologie doorslaggevend (w.o. 1 cyste)		3

#### 7.7. Sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde

De groep maligne neoplasmata zonder histologische bevestiging bestaat hoofdzakelijk uit grote inoperabele tumoren. Ze vallen buiten het kader van de patiënten met mamma-afwijkingen die gewoonlijk de polikliniek bezoeken voor primaire diagnostiek. Deze groep wordt daarom uitgesloten van de berekening van sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde, hoewel onze resultaten hierdoor minder goed worden.

De berekening van de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde geschiedt dan over 806 gepuncteerde laesies. Dit betreft 612 benigne en 194 maligne afwijkingen. De gegevens die nodig zijn voor de berekening zijn vermeld in tabel VII-20,21,22,23.

#### 7.7.1. **Sensitiviteit**

De groep maligne tumoren bestaat uit 187 primaire mammacarcinomen, één non-Hodgkin lymfoma, primair gelokaliseerd in de mamma en 6 tumor metastasen in de mamma.

##### **Sensitiviteit van het cytologische onderzoek (tabel VII-20)**

Indien alleen de punctaten met Papanicolaou klasse V als positief worden beschouwd is de sensitiviteit: 73.7%.

Indien de punctaten met Pap. IV en V tezamen als positief worden beschouwd bedraagt de sensitiviteit: 83.5%.

Indien de punctaten met Pap. III, IV en V als positief worden beschouwd is de sensitiviteit: 90.2%.

Er zijn bovendien nog drie punctaten, die als negatief werden beoordeeld, maar waarbij zekerheidshalve toch histologisch onderzoek werd geadviseerd. Aangezien de excisie biopsie (mede) op advies van de cytoloog heeft plaats gevonden zou men deze punctaten ook bij de positieve kunnen tellen. De sensitiviteit wordt dan: 91.8%.

Bij deze berekeningen zijn de mislukte puncties, de punctaten met Pap. 0 bij de foutief negatieve geteld. Verscheidene onderzoekers betrekken deze mislukte puncties niet bij hun berekeningen omdat wordt gesteld dat er in deze gevallen geen cytologisch onderzoek heeft plaats gevonden. Na aftrek van de preparaten met Pap. klasse 0 wordt de berekening uitgevoerd over 188 punctaten. De sensitiviteit is dan:

Pap. V positief	76.0%
Pap. IV en V positief	86.2%
Pap. III, IV, V, positief	93.1%
Pap. III-V + lokale excisie geadviseerd	94.7%

De sensitiviteit van het fysische onderzoek kan worden berekend over 194 maligne tumoren (Tabel VI-21). De sensitiviteit bedraagt: 72.7%.

De sensitiviteit van de mammografie kan worden berekend over 178 maligne tumoren (tabel VII-22). Dit aantal is lager dan bij de berekening voor cytologie en fysisch onderzoek omdat bij een aantal klinisch duidelijk maligne tumoren geen mammografie werd verricht. De sensitiviteit van de mammografie bedraagt: 84.2%.

De sensitiviteit kan ook worden berekend over de combinatie van fysisch onderzoek en mammografie. Er ontstaan dan twee groepen: fysisch onderzoek en/of mammografie verdacht of positief en zowel fysisch onderzoek als mammografie negatief (tabel VII-23). De sensitiviteit van fysisch onderzoek en mammografie te zamen bedraagt: 91.8%.

Tenslotte kan de sensitiviteit worden berekend over de complete triple diagnostiek: de combinatie van fysisch onderzoek, mammografie en cytologie. Aangezien het hierbij gaat om het signaleren van de verdenking op het bestaan van een maligne afwijking en het niet de bedoeling is maligniteit met zekerheid vast te stellen wordt deze berekening gemaakt voor de verdachte en positieve cytologische uitslagen (Pap. III,IV,V). Zoals reeds op pag. xx werd vermeld is slechts één punctaat negatief voor alle drie de onderzoeksmethoden. De sensitiviteit bedraagt: 99.5%.

#### 7.7.2. **De specificiteit**

Voor de berekening van de specificiteit wordt uitgegaan van 612 gepuncteerde benigne laesies, 146 histologisch bevestigd en 466 door middel van een follow-up periode van tenminste twee jaar.

Tabellen VII - 20 t/m 23 GEGEVENS VOOR DE BEREKENING VAN SENSITIVITEIT, SPECIFICITEIT EN VOORSPELLENDE WAARDE

Tabel VII-20 CYTOLOGISCH ONDERZOEK - RRTI

	Definitieve diagnose		Totaal
	Maligne	Benigne	
Pap. V	143	-	143
Pap. IV	19	5	24
Pap. III	13	16	29
Pap. I/II	13	516	529
Pap. 0	6	75	81
Totaal	194	612	806

Tabel VII-21 FYSISCH ONDERZOEK - RRTI

	Maligne	Benigne	Totaal
Palp. +	141	38	179
Palp. -	53	574	627
Totaal	194	612	806

Tabel VII-22 MAMMOGRAFIE - RRTI

	Maligne	Benigne	Totaal
Rö. +	150	94	244
Rö. -	28	518	546
Totaal	178	612	780

(bij 16 carcinomen werd geen mammografie verricht)

Tabel VII-23 COMBINATIE FYSISCH ONDERZOEK EN MAMMOGRAFIE - RRTI

	Maligne	Benigne	Totaal
Palp. en/of Rö. +	178	117	295
Palp. en Rö. -	16	495	511
Totaal	194	612	806



De specificiteit van het cytologische onderzoek kan evenals de sensitiviteit worden berekend over de zeker maligne beoordeelde punctaten (Pap. V) en over de combinaties met zeer verdachte en verdachte punctaten (tabel VIII-20). Indien alleen de punctaten met Papanicolaou klasse V als positief worden beschouwd is de specificiteit 100% omdat er geen foutief positieve punctaten in Pap. klasse V waren.

Voor de combinatie van Pap. klasse IV en V is de specificiteit van het cytologische onderzoek omdat er vijf foutief positieve punctaten in Pap. klasse IV waren: 99.2%.

Indien Pap. klasse III, IV en V te zamen als positief worden beschouwd is de specificiteit omdat er in Pap. klasse III en IV te zamen 21 foutief positieve punctaten waren: 96.6%.

Bij 13 punctaten van benigne laesies was de uitslag van het cytologische onderzoek weliswaar benigne (Pap. II), zekerheidshalve werd echter toch histologisch onderzoek gevraagd. Indien deze punctaten bij de foutief positieve worden opgeteld is de specificiteit: 94.4%.

De specificiteit van het fysische onderzoek (tabel VII-21) bedraagt: 93.8%.

De specificiteit van het mammografische onderzoek (tabel VII-22) bedraagt: 84.6%.

De specificiteit is voor de combinatie van fysisch onderzoek en mammografie: 80.9%.

Voor de combinatie van fysisch onderzoek, mammografie en cytologie Pap. klasse III, IV en V bedraagt de specificiteit: 78.8%.

### 7.7.3 Voorspellende waarde

Zoals reeds werd uiteengezet in Hoofdstuk III, pag. 23 kan de uitkomst van de berekening van de voorspellende waarden enigszins worden beïnvloed door het vrij grote aantal patiënten met een follow-up periode korter dan twee jaar, dat van het onderzoek is uitgesloten. De berekening van de voorspellende waarden is daarom slechts ter oriëntatie verricht.

De voorspellende waarde van het cytologische onderzoek bedraagt indien alleen Papanicolaou klasse V als positief wordt beschouwd: 100%.

Indien Pap. klasse IV en V te zamen als positief worden beschouwd: 97.0%

Indien Pap. klasse III, IV en V als positief worden beschouwd: 89.3%.

Worden Papanicolaou klasse III, IV en V als positief beschouwd en bovendien ook de drie negatief beoordeelde punctaten waarbij toch zekerheidshalve histologisch onderzoek werd geadviseerd dan bedraagt de voorspellende waarde: 85.5%.

Het is voor de klinicus belangrijk te weten welke waarde moet worden gehecht aan de cytologische beoordeling verdacht (Pap. III) en zeer verdacht (Pap. IV). Dit kan ook worden uitgedrukt in de voorspellende waarde.

De voorspellende waarde van Papanicolaou klasse IV is: 79.1% en voor Papanicolaou klasse III: 44.8%.

De voorspellende waarde kan ook worden berekend voor de negatief beoordeelde punctaten. Voor Papanicolaou klasse I en II te zamen is de voorspellende waarde 97.5%.

De voorspellende waarde van een verdacht of positief fysisch onderzoek bedraagt: 85.2% en voor de verdachte of positieve mammografie: 67.4%.

Tenslotte wordt de sensitiviteit van het cytologische onderzoek bij de histologisch bevestigde tumoren nog apart berekend voor de puncties die zijn verricht door de cytoloog en de puncties die zijn verricht door anderen. De benodigde gegevens zijn te vinden in tabel VII-24. De uitkomsten van de sensitiviteitsberekeningen in tabel VII-25. Het is duidelijk dat de cytoloog betere resultaten had dan de minder ervarenen. Worden de mislukte puncties (Pap. 0) niet meegerekend dan blijkt het verschil veel kleiner te zijn geworden voor Pap. klasse V en voor de combinatie Pap. III-V vrijwel te zijn verdwenen.

Tabel VII-24 HISTOLOGISCH BEVESTIGDE MALIGNE TUMOREN - CYTOLOGISCH ONDERZOEK VERRICHT DOOR DE CYTOLOOG (PUNCTIE B) EN DOOR ANDEREN (PUNCTIE A) - RRTI

Pap. klasse	Punctie B	Punctie A	Totaal
0	-	6 (10.3%)	6
I-II	9 (6.9%)	4 (6.9%)	13
III	9 (6.9%)	4 (6.9%)	13
IV	13 (10%)	6 (10.3%)	19
V	99 (76.2%)	38 (65.6%)	137
Totaal	130 (100%)	58 (100%)	188

Tabel VII-25 SENSITIVITEIT BIJ HISTOLOGISCH BEVESTIGDE MALIGNE TUMOREN GESPLITST NAAR PUNCTIE VERRICHT DOOR CYTOLOOG (B) EN DOOR ANDEREN (A) - RRTI

Sensitiviteit bij	Punctie B (n = 130)	Punctie A (n = 58)	Punctie A zonder Pap. 0 (n = 52)
Pap. V	76.2	65.6	73.1
Pap. IV + V	86.2	75.5	84.6
Pap. III + IV + V	93.1	82.7	92.3

## VIII. DISCUSSIE

### 8.1. Inleiding

In dit hoofdstuk worden de gegevens van de RRTI en ZZH patiënten samengevoegd, van commentaar voorzien en vergeleken met bevindingen uit de literatuur. Bij de conclusies die hieruit worden getrokken komt ook hetgeen is vermeld in de hoofdstukken techniek en cytomorfologie opnieuw ter sprake.

Eerst worden alle ziektebeelden, zowel goedaardige als kwaadaardige, behandeld. Hierna volgt de punctietechniek. Daarna wordt een beschouwing gewijd aan de mislukte puncties, de foutief positieve, foutief negatieve en de verdachte punctaten. Hierna wordt aandacht geschonken aan sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde en de betekenis van de cytologische punctie in samenhang met het fysische onderzoek en de mammografie in de zogenaamde triple diagnostiek. Naast de voordelen die de patiënt heeft van de triple diagnostiek, zowel wat betreft de preoperatieve informatie bij carcinomen als het besparen van lokale excisies bij benigne afwijkingen worden ook de financiële aspecten besproken. Tenslotte worden enkele algemene beschouwingen gegeven en een visie op de toekomst, met de mogelijkheden van gerichte puncties van kleine tumoren in het kader van vroege opsporing van het mammacarcinoom.

### 8.2. De ziektebeelden en de cytologische diagnostiek.

#### 8.2.1. Benigne afwijkingen.

##### 8.2.1.1. Mastitis

In de totale groep van 2071 gepuncteerde mammalaesies werd in 37 gevallen cytologisch de diagnose acute of subacute mastitis gesteld. Dit betrof in alle gevallen non-puerperale mastitis. De leeftijd van de patiënten varieerde van 13 tot 79 jaar en bedroeg gemiddeld 43.5 jaar. Verscheidene malen werd pus geaspireerd. Het is merkwaardig dat in de meeste gevallen klinisch acute ontstekingsverschijnselen ontbraken. Hierdoor konden diagnostische problemen ontstaan, hetgeen blijkt uit het feit dat het fysische onderzoek 11 maal verdacht was voor maligniteit. De mammografie was verdacht in 9 gevallen (fysisch onderzoek en mammografie beide in 4 gevallen). Door het cytologische onderzoek konden de diagnostische problemen op eenvoudige wijze worden opgelost. De cytologische diagnose mastitis werd negenmaal door histopathologisch onderzoek bevestigd. Bij twee patiënten met een histologisch bevestigde recidiverende fistelende mastitis had het cytologische onderzoek niet tot een diagnose geleid. Beide malen werd in de omgeving van een fistel gepuncteerd; éénmaal bevatte het punctaat alleen vetweefsel en éénmaal alleen enkele veldjes mamma-epitheel. Ontstekingscellen ontbraken in deze beide punctaten.

De cytologische diagnostiek van acute en subacute mastitis levert weinig problemen op (Afb. K4). Eventueel in het punctaat aanwezig mamma-epitheel kan geprikkeld zijn met vergrote kernen en nucleoli. Schöndorf (1978) vestigt de aandacht op macrofagen, die grote atypische kernen kunnen hebben en daardoor ten onrechte als maligne beoordeeld zouden kunnen worden. Men voorkomt deze foutieve interpretatie door de atypische cellen te beoordelen in relatie met hun omgeving; een ontstekingsbeeld bestaande uit eiwitneerslag, fibrine, celdébris, segmentkernige leucocyten en histiocyten. Deze sterke atypie van macrofagen en prolifererende mesenchymale cellen is ook een bekend verschijnsel in punctaten van littekengranulomen. Onervarenen kunnen hierbij een foutief positieve diagnose stellen. Ook hier is de context waarin atypische

cellen voorkomen belangrijk. In een punctaat van een mastitis kunnen ook micro-organismen worden aangetroffen. Bij twee patiënten werd histologisch een granulomateuze mastitis vastgesteld, berustend op tuberculose. Eén van deze gevallen werd cytologisch gediagnostiseerd, het tweede werd door de aanwezigheid van sterk atypisch epitheel ten onrechte verdacht voor carcinoom genoemd, hoewel de in het punctaat aanwezige epitheloïde cellen werden herkend en in het verslag beschreven (Afb. K5). De juiste conclusie werd echter niet getrokken. Op één van de punctaten werd achteraf een Ziehl-Neelsen kleuring verricht, waarbij zuurvaste staafjes werden aangetoond. Bij de eerste patiënt was het fysische onderzoek verdacht voor maligniteit door de aanwezigheid van een grote aan de huid gefixeerde tumor.

Nayar c.s. (New Delhi, India 1984) beschreven 14 patiënten bij wie door middel van cytologisch onderzoek (12 maal cytologische punctie, driemaal tepelvocht) de diagnose mastitis tuberculosa werd gesteld. In slechts één geval werden zuurvaste staafjes aangetoond; de goede reactie op tuberculostatica maakte echter waarschijnlijk dat het in alle gevallen een tuberculeuze mastitis betrof.

#### 8.2.1.2. **Ontstoken epitheelcyste - subareolair abces**

Een aantal mammapunctaten bevatte naast componenten passend bij ontsteking (celdébris, leucocyten en histiocyten) geïsoleerd en in velden liggende plaatepitheelcellen, hoofdzakelijk naaktkernig met een "leeg" cytoplasma en sporadisch met pycnotische kernen (Afb. K6). Deze punctaten zijn als regel afkomstig van oppervlakkige en centraal subareolair gelegen processen. Door ons werd op deze punctaten de diagnose ontstoken epitheel- of atheroomcyste gesteld. Galblum en Oertel (1983) presenteren 10 punctaten van dit type onder de diagnose subareolair abces. Het histologische beeld bestaat uit onder de tepel gelegen sterk verwijde buizen, waarvan de epitheelbekleding varieert van cilindrische cellen tot uitgerijpt plaatepitheel. In het lumen van de buizen bevinden zich schuimcellen en kernloze plaatepitheelcellen. In het omgevende stroma is acute of chronische ontsteking aanwezig, er treedt abcesvorming op met granulatiweefsel met vreemdlichaam reuscellen (als reactie op de in de buizen aanwezige keratine). Het fysische onderzoek kan verdacht zijn voor maligniteit door de aanwezigheid van een palpabele tumor gecombineerd met peau d'orange door oedeem ten gevolge van de ontsteking. Het subareolaire abces is voor het eerst beschreven door Zuska c.s. (1951). Habif c.s. (1970) hebben een serie van 152 gevallen beschreven. De diagnose subareolair abces is cytologisch eenvoudig te stellen door de aanwezigheid van de kernloze plaatepitheelcellen.

#### 8.2.1.3. **Vetnecrose**

Vetnecrose kan klinisch diagnostisch een probleem zijn als het trauma in de anamnese niet duidelijk is. Zowel het fysische als het mammografische onderzoek kunnen verdacht zijn voor maligniteit. In de acute fase bestaat er een onscherp begrensde meestal pijnlijke zwelling; in de herstel fase een goed begrensde knobbel, die door littekenreactie een intrekking van de huid kan veroorzaken, waardoor klinisch het beeld van een scirrheus carcinoom kan ontstaan. Deze onzekerheid werd door ons bij twee patiënten door de cytologische punctie opgelost. Het punctaat toonde het kenmerkende beeld: een "vuile" achtergrond van amorf materiaal, solitair en in groepen gelegen vetcellen, leucocyten, macrofagen en histiocyttaire reuscellen, die bloedpigment kunnen bevatten. Volgens Schöndorf (1978 pag. 86) kunnen de histiocyten, evenals bij mastitis, grote polymorfe kernen hebben, waardoor ze foutief als maligne kunnen worden beoordeeld. In de zojuist beschreven context zijn ze evenwel vrijwel altijd als histiocyten te herkennen.

#### 8.2.1.4. **Adenofibroom - fibrocysteuze mastopathie**

De eerste en belangrijkste vraag die de cytoloog wordt gesteld luidt: Is deze afwijking in de mamma goed- of kwaadaardig? Als deze vraag is beantwoord wordt het interessant na te gaan in hoeverre de benigne en maligne aandoeningen nader zijn te specificeren. De twee meest voor-

komende goedaardige afwijkingen in de mamma zijn adenofibroom en fibrocysteuze mastopathie. Om na te gaan in hoeverre adenofibroom en mastopathie zijn te onderscheiden werden 36 punctaten van histologisch bevestigde adenofibromen en 39 punctaten van histologisch bevestigde mastopathische laesies beide in Papanicolaou klassen I en II "blind" herbeoordeeld. Dit onderzoek betrof alleen punctaten van solide laesies; cystevochten werden uitgesloten. De toegepaste criteria werden reeds genoemd in het hoofdstuk cytomorfologie: adenofibromen zijn gekenmerkt door een zeer celrijk punctaat met zeer grote velden ductusepitheel en zeer veel bipolaire naakte kernen. De epitheelcellen liggen hoofdzakelijk in één laag; nucleoli kunnen al of

Tabel VIII-1 CYTOLOGISCHE DIFFERENTIELE DIAGNOSE ADENOFIBROOM-MASTOPATHIE

Cytologische criteria		Adenofibroom (36)	Mastopathie (39)
Uitstrijkpreparaat met macroscopisch aspect van adenofibroom		24	8
Celrijkdom	+++	20	8
	++	12	10
	+	4	21
Grote velden ductusepitheel	++ / +++	26	8
	0 / +	10	31
Bipolaire naakte kernen	+++	20	4
	++	9	3
	0 / +	7	32
Apocriene cellen	++ / +++	0	10
	+	3	0
	0	33	29
Macrofagen	+ / ++	8	9
	0	28	30
Eiwitneerslag	+	28	18
	0	8	21
Stroma	++	11	4
	+	18	6
	0	7	29
Atypie	+	18	16
	0	18	23

0 = geen

+ = weinig

++ = vrij veel

+++ = veel / zeer veel

niet aanwezig zijn. Stroma fragmenten kunnen aanwezig zijn maar zijn niet obligaat voor de diagnose (Afb. K.13). Plaatselijk aanwezige macrofagen in het punctaat en een klein aantal apocriene cellen sluiten de diagnose adenofibroom niet uit.

Kenmerken van fibrocysteuze mastopathie zijn eiwitneerslag en macrofagen afkomstig uit verwijde buizen of kleine cysten en de aanwezigheid van apocriene cellen. Bovendien werden alle punctaten die niet aan de criteria van adenofibroom voldeden, die dus geen grote velden epitheel bevatten en geen of weinig bipolaire naakte kernen geklassificeerd als mastopathie. De gegevens van een semikwantitatieve beoordeling zijn vermeld in tabel VIII-1. De grote velden epitheel in punctaten van adenofibromen zijn in gekleurde preparaten ook macroscopisch te herkennen, waardoor deze punctaten een "klonterig" aspect hebben. Als "Spelerei" werden de punctaten daarom ook beoordeeld naar het macroscopische aspect. Het macroscopische aspect van adenofibroom was evident in 32 punctaten; 24 van deze punctaten bleken inderdaad afkomstig te zijn van adenofibromen; acht punctaten bleken echter afkomstig te zijn van mastopathie. Van de 36 adenofibromen hadden dus 12 punctaten, dit is 33%, niet het zogenaamde kenmerkende macroscopische aspect. Omgekeerd toonden acht van de 39 gevallen van mastopathie (20.5%) het macroscopische aspect van adenofibroom omdat er veel zeer grote of middelgrote velden epitheel in aanwezig waren.

Wat betreft het microscopische cytologische onderzoek voldeden 26 punctaten van adenofibromen aan de criteria die voor de diagnose adenofibroom werden gesteld. Tien punctaten voldeden niet aan de criteria omdat ze geen of slechts sporadisch grote velden ductusepitheel bevatten. Deze punctaten werden dus ten onrechte als mastopathie beoordeeld. Hieruit volgt dat 72% van de adenofibromen bij het microscopische onderzoek werden herkend. Van de 10 cytologisch gemiste adenofibromen hadden er zes bij fysisch onderzoek wel de typische kenmerken. Elf punctaten van adenofibromen bevatten veel stroma, 18 weinig en slechts zeven in het geheel geen. In 28 punctaten van adenofibromen was eiwitneerslag aanwezig, in acht macrofagen en in drie een klein aantal apocriene cellen. Apocriene cellen kunnen afkomstig zijn uit apocriene metaplasie in de omgeving van het adenofibroom; in het adenofibroom zelf kan echter eveneens apocriene metaplasie optreden.

Van de 39 punctaten afkomstig uit mastopathische laesies werden er 35 correct als zodanig beoordeeld en vier als adenofibroom. Slechts negen punctaten van mastopathie bevatten macrofagen en tien apocriene cellen. De diagnose mastopathie werd dus in de meeste gevallen gesteld op het indirecte criterium van het ontbreken van de zeer grote velden ductusepitheel. Vier punctaten die wel veel grote velden ductusepitheel bevatten kregen toch de diagnose mastopathie omdat er tevens veel apocriene cellen en macrofagen in aanwezig waren. Eiwitneerslag was 18 maal aanwezig. Slechts tien punctaten van mastopathie bevatten stroma, viermaal veel en zesmaal weinig. De vier punctaten met veel stroma bevatten bovendien veel grote velden ductusepitheel en bipolaire kernen (driemaal veel, éénmaal weinig), ze toonden dus het typische beeld van adenofibroom, ook macroscopisch. Acht punctaten van mastopathie waren zeer celrijk, tien bevatten een matig aantal epitheelcellen en 21 waren celarm. Omgekeerd waren bij de adenofibromen 20 punctaten zeer celrijk, 12 bevatten een matig aantal epitheelcellen en slechts vier waren celarm. Negenentwintig punctaten (80.6%) van de adenofibromen bevatten vrij veel bipolaire naakte kernen, dit kwam slechts zevenmaal voor bij mastopathie (7.9%). Atypische cellen met vergrote kernen werden aangetroffen bij 18 adenofibromen en 16 maal bij mastopathie. Eiwitneerslag kan zowel bij adenofibroom als bij mastopathie voorkomen en heeft dus geen betekenis voor de differentiële diagnose.

Samenvattend kan worden gesteld dat 72% van de adenofibromen werden herkend en 90% van de mastopathische laesies. De oorzaak van het missen van de adenofibromen kan worden gezocht in een punctiefout of in de histologische bouw van het adenofibroom. Adenofibromen zijn mobiel, ze kunnen uitwijken bij de punctie en daardoor worden gemist. In het adenofibroom

kan met het toenemen van de leeftijd van de tumor sclerosering optreden waardoor er relatief minder epitheel aanwezig is, terwijl het epitheel bovendien bij de punctie moeilijk uit het stroma is los te maken. Het variabele beeld bij de mastopathie kan worden verklaard uit de gevarieerde histologische beelden die in deze groep aandoeningen voorkomen, van epitheelarme sclerotische laesies tot processen met sterke toename van het aantal klierbuisjes (adenose) en proliferatie van het epitheel in de buisjes (epitheliose). De compacte driedimensionale groepen ductusepitheel die soms in punctaten bij mastopathie voorkomen zijn vermoedelijk afkomstig uit de epitheliose. Deze compacte driedimensionale groepen kunnen diagnostische problemen opleveren omdat ze soms moeilijk van kleincellige ductale carcinomen zijn te onderscheiden. Ook bij scleroserende adenose kunnen in cytologische punctaten groepjes zeer atypisch epitheel worden aangetroffen.

Het fysische onderzoek geeft evenmin een betrouwbare diagnose. Dit blijkt uit de gegevens van 26 adenofibromen afkomstig uit de ZZH-groep (pag. 64): 15 maal was de conclusie van het fysische onderzoek correct: er werd een solitaire tumor gevonden passend bij adenofibroom, viermaal werd een cyste vermoed, tweemaal mastopathie en bij vijf patiënten was het fysische onderzoek verdacht voor maligniteit.

Onze bevindingen stemmen overeen met het onderzoek dat Linsk, Kreuzer en Zajicek (1972) verrichtten bij 210 adenofibromen en 210 mastopathische laesies. Ook in deze studie bleek het fysische onderzoek onbetrouwbaar te zijn. Slechts 66 adenofibromen (31.4%) en 41 gevallen van mastopathie (19.5%) werden correct beoordeeld. Bij 14 adenofibromen (6.7%) en 25 mastopathische veranderingen (11.9%) was het fysische onderzoek verdacht voor maligniteit. De cytologische preparaten werden ook door deze onderzoekers semi-kwantitatief beoordeeld naar hoeveelheid epitheel (ductusepitheel en bipolaire kernen) en hoeveelheid stroma. De uitkomsten van hun onderzoek kunnen als volgt worden samengevat: het grootste deel van de adenofibromen (67.6%) bevatte veel epitheel en het grootste deel van de mastopathische laesies (82.4%) weinig of geen.

Stroma kwam voor bij 33.8% van de adenofibromen en vrijwel niet bij mastopathie. Gebruikte men als criterium voor de diagnose adenofibroom de aanwezigheid van veel epitheel en van stroma fragmenten dan konden 72% van de adenofibromen worden gediagnostiseerd. De toepassing van deze criteria leverde echter een aantal foutieve uitkomsten op: 4% van de mastopathische laesies werden als adenofibroom geklassificeerd. Deze percentages tonen grote overeenkomst met onze bevindingen.

Apocriene cellen werden aangetroffen bij 24 adenofibromen en 25 maal bij mastopathie; bij mastopathie was het aantal apocriene cellen echter groter. Macrofagen (schuimcellen) kwamen voor bij acht adenofibromen en 14 maal bij mastopathie.

Atypisch epitheel werd aangetroffen bij 17 adenofibromen en vijfmaal bij mastopathie. Deze atypie van het epitheel, die ook wij aantreffen bij een aantal gevallen van adenofibroom en mastopathie en die heeft geleid tot een aantal foutief verdacht beoordeelde punctaten wordt besproken op pag. 133.

#### 8.2.1.5. Cysten

Voor de klinicus is iedere laesie in de mamma waaruit bij punctie vocht wordt geaspireerd een cyste. Door ons wordt een cysteuzе afwijking gedefinieerd als een laesie waaruit bij punctie zoveel vocht wordt geaspireerd dat afcentrifugeren mogelijk is. Bij de punctie van fibrocysteuze mastopathie kunnen enkele druppels vocht worden verkregen, afkomstig van ductectasieën en microcysten. Deze kleine hoeveelheid vocht wordt niet afgecentrifugeerd maar direct uitgestreken. In deze gevallen wordt dus niet van een cyste gesproken. Onze definitie van een cyste of een cysteuzе laesie is uiteraard ruimer dan die van de patholoog-anatoom. Ductectasieën, intra-ductale papillomen, een mammacarcinoom met holtevorming en zelfs een verweekte metastase van een plaveiselcelcarcinoom worden in dit hoofdstuk besproken.

Het aantal in de jaren 1974-1978 gepuncteerde cysteuze afwijkingen bedraagt 375, dit is 18.1% van het totale aantal van 2071 mammapunctaten. Het percentage was gelijk voor de ZZH en RRTI patiënten (Tabel VIII-2). De samenstelling van het cystevocht is afhankelijk van de bekledding van de wand. Dit kan afgeplat ductusepitheel zijn waardoor de cellen in het vocht zekere overeenkomst tonen met mesotheelcellen: een centraal gelegen kern en een rand goed begrensd cytoplasma. De wand kan bekleed zijn met apocriene cellen, die in het cystevocht worden aangetroffen als cellen met relatief veel cytoplasma, waarin korrels aanwezig kunnen zijn (Afb. K7). Cysten kunnen ook hun epitheelbekleding verliezen. In een vrij groot aantal cystevochten zijn dan ook geen epitheelcellen te herkennen. Veel cysten bevatten amorf materiaal (blue blobs, Afb. K7) vermoedelijk afkomstig van gedegenererde cellen. Zoals ieder lichaamsvocht kan ook mammacystevocht macrofagen bevatten. Een klein aantal cystevochten bevat segmentkernige leucocyten. Deze ontstekingsreactie houdt mogelijk verband met het barsten van de cyste. Tabel VIII-3 geeft een overzicht van de samenstelling van het sediment van 160 cystevochten. De aard van de cellen die de cystewand bekleeden bepaalt niet alleen de cellulaire inhoud van het cystevocht maar blijkbaar ook de chemische samenstelling. Volgens Miller en Dixon bleken alle cysten waarbij in het vocht de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ratio twee of kleiner was te zijn bekleed met apocriene cellen, terwijl bij een Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ratio van drie of hoger de cystewand bekleed was met afgeplat ductusepitheel. Bovendien bevatte het vocht in de eerste groep een hoge concentratie dehydroepiandrosterone sulfaat en in de tweede groep een lage concentratie (Miller, Dixon c.s. 1983, Dixon, Miller 1983).

De cystewand is meestal glad maar kan soms papillaire structuren bevatten. In 12 van de 160 cystevochten werden (pseudo)papillaire groepjes cellen gevonden.

Over de behandeling van mammacysten is veel verschil van mening geweest. Het punteren van een cyste is een eenvoudige ingreep. Het in een enkele minuut doen verdwijnen van een mammatumor is een vreugde zowel voor de patiënt als voor de arts. Uit de literatuur blijkt dat er aanvankelijk bezwaar werd gemaakt tegen de punctie in verband met het risico een carcinoom

Tabel VIII-2 CYSTEUZE AFWIJKINGEN IN DE MAMMA

Papanicolaou klasse	RRTI	ZZH	Totaal
I	67	50	117
II	142	112	254
III	1	-	1
IV	2	-	2
V	1	-	1
Totaal	213	162	375

Tabel VIII-3 SAMENSTELLING VAN HET SEDIMENT VAN CYSTEVOCHT (N=160)

	0	+ / ++	+++
Amorf materiaal	86	65	9
Histiocyten	87	37	36
Segmentk. leucocyten	126	10	24
Cystewandcellen	79	61	20
Apocriene cellen	105	46	9

0 = geen, + / ++ = weinig tot vrij veel, +++ = veel



te missen. De opvatting werd gehuldigd dat alle cysten zouden moeten worden geëxcideerd, niet in de eerste plaats in verband met de mogelijkheid van een carcinoom in de cyste (dit is zeldzaam) maar omdat er in een aantal gevallen in het weefsel buiten de cyste toevallig een klein carcinoom werd aangetroffen. Dit was uiteraard een oneigenlijk argument en de voorstanders van het punteren hebben het dan ook gewonnen (Johnston 1954, Goode c.s. 1955, Rosemond c.s. 1955, Rosemond c.s. 1969, Barnes, 1975).

De mogelijkheid een klein carcinoom buiten de cyste te missen is nu echter teruggekeerd in een moderne visie in verband met de pneumocystografie. Voorstanders van de pneumocystografie stellen dat de schaduw van een cyste op het mammogram een carcinoom kan verbergen. Het zou daarom noodzakelijk zijn na leegzuigen de cyste met lucht te vullen en een nieuwe foto te maken niet alleen om een eventuele intracysteuze tumor aan te tonen maar ook om zo het gebied "achter" de cyste te kunnen beoordelen. Bovendien zou het inspuiten van lucht mogelijk een therapeutisch effect hebben; het verklevan van de cystewand zou er door kunnen worden bevorderd (Liem 1977, Muller 1980, Tabar c.s. 1981, Walther c.s. 1981). In het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut en het Zuiderziekenhuis is pneumocystografie geen routine. Als de cytoloog papillaire groepen in het cystevocht vindt wordt, indien de cyste recidiveert, pneumocystografie geadviseerd of lokale excisie. Bij een vocht met papillaire groepen is de differentiële diagnose cyste met papillomatose van de wand, cyste met carcinoom in de wand, intraductaal papilloom en papillair carcinoom. Het is ons gebleken dat deze differentiële diagnostiek erg moeilijk kan zijn:

- Bij punctie van een mammatumortje werd vocht verkregen dat afgeronde groepjes cellen bevatte met hyperchromatische, vergrote en onregelmatige kernen. De beoordeling was verdacht voor maligniteit. Bij het histologische onderzoek werd alleen subareolaire melkgangpapillomatose gevonden (Afb. K.12).
- Bij een patiënt, niet behorend tot de onderzochte groep 1974-1978, werden veel bolvormige groepen epitheelcellen met vrij grote hyperchromatische maar weinig polymorfe kernen gevonden. In sommige groepen waren multipole nucleoli in de kernen aanwezig. Op dit vocht werd een carcinoom gediagnostiseerd (Pap. V). Bij het histologische onderzoek werd een groot papilloom gevonden, er waren histologisch geen aanwijzingen voor maligniteit.
- In een sanguinolent cystevocht waren veel papillair gerangschikte groepen epitheelcellen aanwezig, die cytologisch geen kenmerken van maligniteit toonden. Bij het histologische onderzoek werd een papillair carcinoom gevonden grotendeels solide echter ook met uitbreiding in de cyste. De groepen epitheelcellen in het cystevocht moeten dus afkomstig zijn van het carcinoom.
- In een cystevocht afkomstig uit een ander ziekenhuis werden celdébris, veel leucocyten en groepen cellen met grote polymorfe onregelmatig gerangschikte kernen en grote nucleoli gevonden (Afb. K.9 en K.10). Op dit punctaat werd de diagnose carcinoom in een cyste gesteld. Deze diagnose van intracysteus carcinoom werd histologisch bevestigd.
- Het punctaat uit een gedeeltelijk cysteuze, gedeeltelijk solide afwijking bij een 80-jarige vrouw leverde naast veel benigne ductusepitheel plaatselijk vrij veel groepen atypische cilindrische cellen op met vergrote hyperchromatische kernen, die als zeer verdacht voor papillair carcinoom werden beoordeeld (Afb. K.18). De histologische diagnose was echter mastopathie met intraductale epitheelproliferatie.
- Bij een 59-jarige vrouw werd een grote tumor van 8x5x3 cm gepuncteerd. De tumor bleek bij punctie meerdere kleine cysten te bevatten. Het vocht bevatte amorf materiaal, macrofagen en groepen carcinoom cellen. Bij het histologische onderzoek werd een weinig gedifferentieerd adenocarcinoom gevonden met holtevorming; geen carcinoom in een cyste. Uit deze beschrijvingen blijkt dat het niet eenvoudig is bij aanwezigheid van papillaire groepen atypisch epitheel in een cystevocht de juiste diagnose te stellen. In dergelijke gevallen is daarom histologisch onderzoek aangewezen.

- Buiten bovenstaande groep punctaten valt het tweede "cyste"vocht met een Papanicolaou klasse IV in tabel VIII-2. Dit betrof een verweekte metastase van een plaveiselcelcarcinoom van de cervix uteri.

Carcinomen in cysten zijn zeldzaam. Kreuzer en Boquoi (1981 pag. 28) vonden twee carcinoemen bij 2.000 gepuncteerde cysten. Schöndorf (1978 pag. 69) trof onder 532 gepuncteerde cysten één punctaat met carcinoom aan. Dit was echter geen carcinoom primair in een cyste gelokaliseerd maar een carcinoom in de omgeving met doorgroei in de cystewand. Volgens Barnes vormen intracysteuze carcinomen 0.05% van alle mammacarcinomen, volgens Haagensen 0.7% (Barnes 1975, Haagensen 1971).

Squires en Betsill (1981) beschreven een intracysteus carcinoom bij een 82-jarige vrouw. Het cystevocht bevatte papillaire groepen cellen met hyperchromatische kernen. Er waren geen overtuigende kenmerken van maligniteit. De schrijvers bevelen aan als er na het leegzuigen van de cyste een weerstand is overgebleven opnieuw te puncteren, omdat dan de kans bestaat uit het solide deel van het carcinoom cellen te aspireren die wel duidelijke maligne kenmerken tonen. Bij het door hem beschreven intracysteuze carcinoom werd dit aangetoond door punctie van het solide gedeelte van de tumor in het operatiepreparaat.

De literatuurgegevens over de betekenis van het cytologische onderzoek van mammacystevocht zijn controversieel: Mc. Swain c.s. (1978) vermelden goede resultaten en niet alleen bij sanguinolent cystevocht: driemaal werden tumorcellen aangetroffen in helder geel cystevocht. Tabar c.s. (1981) daarentegen hadden teleurstellende resultaten: bij 13 carcinomen was het cystevocht slechts tweemaal positief en éénmaal verdacht voor maligniteit.

In ons laboratorium heeft het cytologische onderzoek van cystevocht slechts een zeer geringe bijdrage geleverd aan de diagnostiek van het mammacarcinoom.

Tot besluit worden nog de drie symptomen genoemd die bij een cysteuze laesie in de mamma aanwijzingen zijn voor maligniteit: sanguinolent vocht, tumorrest palpabel na leegzuigen van de cyste en snel recidief van de cyste.

#### 8.2.1.6. Adenoom

Bij de groep patiënten uit de jaren 1974-1978 werd geen adenoom gediagnostiseerd. In het archief van het cytologische laboratorium is slechts één punctaat aanwezig van een tumor in de mamma waarop bij histologisch onderzoek de diagnose tubulair adenoom werd gesteld. Dit betrof een grote tumor (5.0 cm) lateraal boven in de linker mamma bij een 17-jarig meisje. Het punctaat bevatte veel en grote velden mammaepitheel met vergrote en enigszins polymorfe kernen. Er waren relatief weinig bipolaire naakte kernen en het punctaat bevatte geen stroma. Er waren geen specifieke kenmerken waarop de diagnose adenoom zou kunnen worden gesteld.

Frale (1983) beschreef twee gevallen. De punctaten bevatten velden ductusepitheel overeenkomend met adenofibroom echter eveneens zonder stroma elementen. Volgens Frable zou deze bevinding gecombineerd met de lokalisatie van de tumor achter de tepel de waarschijnlijkheidsdiagnose adenoom mogelijk maken. Kreuzer en Boquoi (1981 pag. 73) noemen alleen het adenoom van de mamilla. In uitstrijkjes van tepelvocht vonden zij hetzelfde celbeeld als bij melkgangpapillomatose. Gelukte het in zeldzame gevallen een punctie te verrichten dan troffen zij in het punctaat kleine veldjes ductusepitheel aan. De diagnose was alleen histologisch te stellen.

#### 8.2.1.7. Intraductaal papilloom en intraductale papillomatose

Solitair gelegen papillomen komen hoofdzakelijk centraal in de mamma, subareolair voor. De multipole papillomen die voornamelijk perifeer in de mamma liggen, blijven hier buiten beschouwing. De melkgangpapillomatose die hier wordt besproken betreft eveneens centraal gelegen melkgangen. Meer perifeer in de mamma komt ook intraductale papillomatose voor; dit wordt evenwel als behorend bij fibrocysteuze mastopathie beschouwd.

Kenmerkend voor de centraal in verwijde melkgangen gelegen processen is vochtafscheiding uit de tepel. Dit vocht kan sanguinolent zijn.

In de jaren 1974-1978 werd de diagnose intraductaal papilloom en/of intraductale papillomatose 12 maal door histologisch onderzoek gesteld: vijf papillomen, viermaal papillomatose en driemaal de combinatie van papillomatose met een papilloom. Tabel VIII-4 geeft de klinische, cytologische en histologische gegevens. Bij vijf patiënten was er vochtafscheiding uit de tepel waarvan viermaal sanguinolent; zevenmaal was er een tumor palpabel. Bij de patiënten zonder palpabele tumor werd de punctie éénmaal verricht op een plaats waar bij druk vocht uit de tepel kwam, éénmaal op geleide van het mammogram en driemaal "blind" retro-areolair.

Tabel VIII-4 INTRADUCTALE PAPILLOMEN EN INTRADUCTALE PAPILLOMATOSE

PAP.	tepelvocht	sanguinolent	tumor palp.	vocht bij punctie	CYTOLOGIE											
					celrijkdom	eiwit	macrofagen	stroma	bipolaire kernen	apocriene cellen	kleine/middelgrote velden epitheel	grote velden epitheel	papillaire groepen	vacuolisatie	atypische cellen	
PAPILLOOM	I	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	II	-	+	-	++	++	+	+	-	-	-	+	++	-	-	+
	I	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	II	-	+	-	+++	+	+	+	+	+	sp.	-	+++	-	-	-
	II	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	+	sp.	-	-	-
PAPILLOMATOSE	III	-	+	+	++	+	++	-	-	-	-	-	-	++	+	++
	I	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	II	?	?	+	+++	+	-	+	++	++	-	+++	-	-	-	-
	II	+	-	-	+	sp.	-	-	-	sp.	-	+	-	-	-	-
PAPILLOOM + PAPILLOMATOSE	II	-	+	+	++	-	+++	-	-	-	-	-	-	++	-	-
	II	+	-	+	++	++	+++	-	-	-	-	-	-	++	+	+
	II	-	+	-	+++	+	+	+	+	+	-	+++	-	-	-	+

Wat betreft de uitkomst van het cytologische onderzoek kunnen de patiënten in drie groepen worden verdeeld:

1. Driemaal werd er vocht geaspireerd (éénmaal bij papillomatose en tweemaal bij papilloom gecombineerd met papillomatose). Bij deze patiënten werd dus blijkbaar een verwijde ductus aangeprikt. De punctaten bevatten eiwitneerslag, veel macrofagen en afgeronde "pseudo" papillair gerangschikte groepen ductusepitheel. In één punctaat waren de papillaire groepen compact met relatief weinig cytoplasma; twee punctaten bevatten papillaire groe-

pen bestaande uit cytoplasmarijke cellen met vacuolisatie (Afb. K.11). In één van deze laatste twee punctaten bestond er sterke variatie in grootte en ook in vorm van de kernen. Dit punctaat werd daarom als verdacht voor maligniteit (Pap. III) beoordeeld (Afb. K.12). Het fysische onderzoek was eveneens verdacht (geringe fixatie aan de huid) en ook de mammografische beoordeling (onscherp begrensde schaduw met grove en fijne kalkschaduw). Bij deze patiënte, een vrouw van 83 jaar, werd ablatie van de mamma verricht. De histopathologische diagnose was subareolaire gangpapillomatose.

De cytologische bevindingen van vocht met pseudopapillaire groepjes ductusepitheel is niet specifiek voor intraductale papillomatose en papillomen maar komt ook voor bij cysten met papillomatose.

2. Vier punctaten (twee papillomen, één papillomatose en één combinatie) waren celrijk en bevatten grote soms zich vertakkende velden ductusepitheel. De begrenzing van deze velden was flardig en niet scherp zoals te verwachten zou zijn bij papilfragmenten. Meestal was er ook eiwitneerslag aanwezig, bindweefselstroma, macrofagen, apocriene cellen en een klein aantal bipolaire kernen. Gegeven de celrijkdom moeten deze punctaten afkomstig zijn geweest van de laesie. Ze tonen echter geen specifieke kenmerken en zouden ook afkomstig kunnen zijn van adenofibroom of mastopathie. Bij dit cytologische beeld zou de diagnose papilloom/papillomatose hoogstens gesuggereerd kunnen worden als bovendien in aanmerking wordt genomen de centrale ligging van de tumor en eventueel aanwezige tepeluitvloed, die overigens bij deze vier patiënten niet voorkwam.
3. Vijf punctaten van niet palpabele laesies (drie papillomen, tweemaal papillomatose) waren celarm; ze bevatten alleen kleine tot middel grote veldjes ductusepitheel. Bij deze patiënten is de punctie vermoedelijk mislukt, de punctaten bevatten geen cellen van de laesie. Bij drie patiënten werd tepelvocht onderzocht. Eénmaal bevatte het alleen eiwitneerslag, tweemaal sanguis en macrofagen. Afgeronde groepjes ductusepitheel die kenmerkend zijn voor melkgangpapilloom en papillomatose werden bij deze drie patiënten niet in het tepelvocht aangetroffen.

Literatuur gegevens: Franzén en Zajicek (1968) beschreven 11 intraductale papillomen. De punctaten bevatten driemaal alleen bloed en vet, zesmaal benigne ductusepitheel en tweemaal cystevocht zonder diagnostische cellulaire elementen. Zajicek (1974 pag. 164) wijst op de "vuile" achtergrond van punctaten van intraductale papillomen. Eiwitneerslag en débris zijn echter niet specifiek voor intraductale papillomen; ze zijn kenmerkend voor punctaten afkomstig uit klierbuizen met intraductale proliferatie. De "vuile" achtergrond kan dus ook voorkomen bij mastopathie, adenofibroom en intraductaal carcinoom.

Ook Zajicek is van mening dat er geen cytologisch beeld bestaat dat pathognomonisch is voor intraductale papillomen.

Kreuzer en Boquoi (1981 pag. 71) wijzen op het belang van het cytologische onderzoek van tepelvocht. Naar hun mening speelt de aspiratie cytologie nauwelijks een rol bij de diagnostiek van melkgangpapillomen. Zij beschrijven het cytologische beeld van de uitstrijk van het tepelvocht als volgt: een gladde homogene eiwitrijke of een sanguinolente achtergrond, een groot aantal schuimcellen, die bloedpigment kunnen hebben gefagocyteerd, gedegenerende ductusepitheelcellen en afgebroken papiltoppen, die pathognomonisch zijn. Afgebroken papiltoppen zijn de afgeronde of langgerekte groepjes ductusepitheel die door ons als pseudopapillair worden beschreven en ook in de punctaten voorkomen als er vocht wordt geaspireerd.

Frable (1983 pag. 34) heeft slechts één intraductaal papilloom in zijn serie mammapunctaten. Dit punctaat bevatte grote vertakkende driedimensionale groepjes epitheelcellen. Hij is van mening dat cytologisch de differentiële diagnose tussen papilloom en papillair carcinoom van lage

maligniteitsgraad niet mogelijk is. Ook Zajicek (1974 pag. 163) wijst hierop. De aanwezigheid van papillaire groepen in een mammapunctaat is daarom een indicatie voor histopathologisch onderzoek.

#### 2.1.8. **Ductectasie**

Ductectasie is histologisch een proces dat uit twee componenten bestaat: dilatatie van klierbuizen en een ontstekingsreactie. In de gedilateerde klierbuizen treedt ophoping van secreet op dat indikt. Als reactie hierop ontstaat in de wand van de buizen en in de omgeving een ontstekingsreactie. Deze chronische fibroserende ontsteking leidt op den duur tot retractie, waardoor intrekking van de huid en van de tepel kan optreden zodat een beeld kan ontstaan dat klinisch verdacht is voor maligniteit.

Kreuzer en Boquoi (1981 pag. 57) beschrijven bij ductectasie de cytologische bevindingen in tepelvocht en in punctaten. In het tepelvocht vindt men schuimcellen en regressief veranderde ductusepitheelcellen met pycnose en gevacuoliseerd cytoplasma. De achtergrond van het preparaat is vlokkelig-fijnkorrelig in tegenstelling met de gladde homogene achtergrond bij melkgangpapilloom. De cytologische punctie kan alleen plaats vinden als er een palpabele afwijking is. Het punctaat kan ingedikt secreet bevatten, schuimcellen en ontstekingscellen (Villaplana c.s. 1975).

In de door ons onderzochte groep patiënten komt de histologische diagnose ductectasie viermaal voor. Bij deze vier patiënten was er vochtafscheiding uit de tepel. Het vocht was bij één van de patiënten sanguinolent. Het tepelvocht bevatte tweemaal alleen eiwitneerslag, éénmaal leucocyten en macrofagen en éénmaal macrofagen en een enkel veldje mamma-epitheel.

Bij twee patiënten was er geen weerstand palpabel, bij de derde werd een hobbelige weerstand beschreven en bij de vierde een fibrotisch gebied. Bij de twee patiënten zonder palpabele weerstand werd "blind" gepuncteerd in de omgeving van de tepel. Er werd geen vocht verkregen; één punctaat bevatte verscheidene veldjes benigne mamma-epitheel, het tweede veel ductusepitheel en apocriene cellen. Bij de derde patiënt werd amorf materiaal verkregen en veldjes epitheel. Dit punctaat kan dus passen bij ductectasie met ingedikt secreet. Bij de vierde patiënt werd een kleine hoeveelheid vocht verkregen dat microscopisch het beeld toonde van een cystevocht met macrofagen, ductusepitheel en apocriene cellen.

Afgezien van het punctaat met ingedikt secreet werd dus bij geen van deze patiënten een cytologisch beeld gevonden dat aan ductectasie zou kunnen doen denken.

#### 8.2.1.9. **Gynaecomastie**

In de jaren 1974-1978 werden in totaal bij 80 mannen 88 mammapuncties verricht. Dit is 4,2% van het totale aantal van 2071 gepuncteerde mammalaesies. Tabel VIII-5 geeft een overzicht van de gepuncteerde gynaecomastieën ingedeeld naar Papanicolaou klasse, naar de herkomst uit RRTI of ZZH, naar het aantal met een follow-up van twee jaar of langer of met histopathologisch onderzoek. Het aantal patiënten met een follow-up van twee jaar of langer is relatief klein. De cytologische punctie werd veelal aangevraagd om de klinische diagnose gynaecomastie te bevestigen of uit routine en slechts zelden omdat er klinisch of röntgenologisch verdenking bestond op maligniteit.

De leeftijd van de patiënten varieerde van 14 tot 82 jaar en bedroeg gemiddeld voor de RRTI patiënten 59,7 jaar en voor de ZZH patiënten 51,6 jaar. De gemiddeld lagere leeftijd van de ZZH patiënten kan worden verklaard door een aantal punctaten bij adolescenten en jonge volwassenen. Aangezien bij deze jonge personen in het geheel geen verdenking op maligniteit bestond werd later besloten bij deze patiënten geen cytologische puncties meer te verrichten. Bij de ZZH patiënten was de primaire indicatie voor de verwijzing naar de chirurgische polikliniek vrijwel altijd de gynaecomastie. Bij drie patiënten was het gebruik van hormonen mogelijk oorzaak van de gynaecomastie (Androcur, Lynoral en Aldactone).

Tabel VIII-5 PUNCTATEN BIJ GYNAECOMASTIE

	RRTI			ZZH			Totaal		
	totaal	fu ≥ 2jr	met p.a.	totaal	fu ≥ 2jr	met p.a.	totaal	fu ≥ 2jr	met p.a.
Pap 0	10*	5	1	2	-	1	12	5	2
I	8	3	-	9	3	1	17	6	1
II	24	9	-	30	1	5	54	10	5
III	1	-	-	-	-	-	1	-	-
IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V	4	-	-	-	-	-	4	-	-
Totaal	47	17	1	41	4	7	88	21	8

\* 8 maal punctie A

Bij de RRTI patiënten was slechts negenmaal de gynaecomastie de primaire aanleiding voor het onderzoek. Achtendertig patiënten waren onder behandeling of controle voor een maligne aandoening, waarbij de gynaecomastie een toevallige bevinding was. Het betrof de volgende primaire maligne tumoren: bronchuscarcinoom (12), M.Hodgkin (6), melanoom (4), prostaatcarcinoom met Lynoral therapie (3) [éénmaal dubbelzijdig], testistumoren (3), blaascarcinoom (2), rectumcarcinoom (2), larynxcarcinoom (2) [één patiënt met dubbelzijdige gynaecomastie], schildkliercarcinoom (1), levercirrhose en coloncarcinoom (1), plaveiselcelcarcinoom metastase in oksel- en supraclaviculaire klieren zonder bekende primaire tumor (1). Bij een aantal van deze tumoren kan er een oorzakelijk verband bestaan met de gynaecomastie.

Het mammaweefsel bij gynaecomastie bevat meestal veel bindweefsel waardoor het moeilijk is ductusepitheel te aspireren. Twaalf punctaten (13,6%) bevatten geen epitheel. Van deze 12 punctaten werden er acht door minder ervarenen verricht. Bij één punctaat is de afwezigheid van mamma-epitheel te verklaren omdat bij resectie van het bij de tepel gelegen tumortje er sprake bleek te zijn van een lipoom.

Het mamma-epitheel bij gynaecomastie heeft grotere kernen dan het ductusepitheel bij de vrouw. Men dient daarom te weten dat een mammapunctaat afkomstig is van een man om een foutief verdachte beoordeling te voorkomen. Eén punctaat uit onze serie werd inderdaad foutief als verdacht beoordeeld. Dit betrof een gynaecomastie bij een patiënt met M.Hodgkin. De punctie werd na zes weken herhaald; er werden toen geen atypische cellen meer gevonden. Tijdens een follow-up periode van vijf jaar en drie maanden waren er klinisch evenmin aanwijzingen voor maligniteit in de mammae.

In de vijf-jaars periode 1974-1978 werden cytologisch geen primaire mammacarcinomen bij de man gediagnostiseerd. In vier punctaten werden maligne cellen gevonden, maar dit betrof metastasen in de mamma van andere maligne tumoren: een weinig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom van de long, een melanoom en bij een patiënt met prostaatcarcinoom en gynaecomastie (tengevolge van de Lynoral therapie) metastasen van het prostaatcarcinoom in beide mammae. Wat betreft de cytologie van gynaecomastie dient Tilde S. Kline (1981) gerefereerd te worden die driemaal op grond van celrijkdom en lichte anisonucleose punctaten van gynaecomastie ten onrechte als verdacht voor maligniteit beoordeelde. Toen men had geleerd dat dit een normaal beeld is bij gynaecomastie werd deze fout niet meer gemaakt. Wij kunnen dit bevestigen: het is van belang bij de beoordeling van een mammapunctaat op het geslacht van de patiënt te letten.

## 8.2.2. Maligne afwijkingen.

### 8.2.2.1. Ductaal carcinoom

Van de 365 histologisch gediagnostiseerde mammacarcinomen uit de jaren 1974-1978 behoort verreweg het grootste deel tot de groep infiltrerend ductaal carcinoom zonder nadere specificatie (WHO: Invasive ductal carcinoma, NOS = not otherwise specified).

Pogingen om deze groep carcinomen op cytologische kenmerken onder te verdelen zijn tot nu toe weinig succesvol geweest. De eenvoudigste indeling is de indeling in grootcellig, middel-grootcellig (intermediair) en kleincellig ductaal carcinoom. De grootcellige carcinomen zijn zeldzaam. Ze hebben grote tot gigantische kernen, zeer grote nucleoli en relatief veel cytoplasma, dat een duidelijke begrenzing toont (Afb. K24). De kleincellige carcinomen hebben kernen die weinig groter zijn dan de kernen in het benigne mamma-epitheel (afb. K28). Ze zijn reeds verscheidene malen ter sprake gekomen en zullen nog ter sprake komen in verband met de differentiële diagnose ten opzichte van hyperplastisch benigne mamma-epitheel, zoals dit voorkomt bij bepaalde vormen van mastopathie. Het intermediaire of middelgrootcellige carcinoom vormt de grootste groep. Hierin komt cytologisch een grote variatie voor wat betreft grootte van kernen, variatie in grootte en vorm van de kernen, aantal en afmeting van de nucleoli, hoeveelheid cytoplasma en begrenzing van het cytoplasma. Ook de ligging van de cellen toont veel variatie: in grotere of kleinere groepen of hoofdzakelijk solitair gelegen (afb. K22, 25, 26, 27, 30, 31, 32).

De histologische en cytologische preparaten van een tumor tonen goede overeenkomst wat betreft de zuiver cytologische kenmerken. De histologische bouw in de zin van het al of niet aanwezig zijn van klierbuizen is echter moeilijk in de cytologische preparaten te herkennen. De indeling van Zajicek in vier typen: "ductal, ductular-acinar, monolayered and dissociated" (pag. 49) is theoretisch interessant maar moeilijk en op het ogenblik nog zonder praktische betekenis.

Het niet invasieve intraductale carcinoom is soms in cytologische preparaten te herkennen; het is echter onmogelijk vast te stellen of er naast de intraductale een infiltrerende component aanwezig is. Argumenten voor een intraductale component zijn de plaatselijke aanwezigheid in het preparaat van detritus, eventueel met kalk, en van groepjes tumorcellen met goed begrensd cytoplasma en meestal rond-ovale vrij monomorfe kernen (Afb. K20). Tweemaal werden bij een intraductaal carcinoom cellen gevonden met relatief zeer veel cytoplasma, overeenkomst tonend met apocriene cellen (afb. K21). Aangezien ook "benigne" apocriene cellen in grootte variërende kernen en prominente nucleoli hebben leverden deze punctaten diagnostische problemen op. Het ene punctaat werd verdacht genoemd (Pap. III) en het andere ten onrechte benigne (Pap. II).

### 8.2.2.2. Invasief lobulair carcinoom

De beschrijving van de kenmerken van het lobulaire carcinoom in de literatuur is helaas niet zeer duidelijk. Volgens Linsk en Franzén (1983) gaat het om de volgende kenmerken:

- Compacte groepen kleine cellen (afb. K42).
- Een "monolayer" van kleine cellen met intact cytoplasma overeenkomend met de monolayer die ook bij ductale carcinomen kan voorkomen.
- Minimale atypie en minimale hyperchromasie.
- Afwezigheid van bipolaire kernen.
- Aanwezigheid van indeukingen in de kernen en gelobde kernen.
- De aanwezigheid van magenta bodies is een hulpmiddel voor het onderscheiden van benigne en maligne cellen.

Deze beschrijving lijkt meer te gelden voor kleincellige carcinomen in het algemeen dan voor het lobulaire carcinoom in het bijzonder.

Frale (1983) beschrijft eveneens kleine en monomorfe tumorcellen. Het belangrijkste maligne

kenmerk zou het "single file" patroon zijn. Op de afbeeldingen die bij deze beschrijving worden gegeven blijken de single files geen apart liggende rijtjes tumorcellen te zijn zoals in de histologische coupes maar een aantal op één rij liggende cellen als onderdeel van een compacte groep. De kern-cytoplasma ratio is zeer hoog. Lobulair carcinoom zou moeilijk zijn te onderscheiden van scleroserende adenose. Frable raadt daarom aan altijd vriescoupe-onderzoek te doen voor er een grote chirurgische ingreep plaatsvindt.

Grub (1981) geeft afbeeldingen van twee lobulaire carcinomen in MGG en Pap. kleuring: groepjes kleine ronde tumorcellen met relatief weinig cytoplasma. Het commentaar bij deze afbeeldingen vermeldt de relativerende opmerking dat de extreem hoge kern-cytoplasma ratio constant aanwezig is bij lobulaire carcinomen, maar dat dit geen doorslaggevende diagnostische betekenis kan hebben als dit kenmerk niet beperkt is tot de lobulaire carcinomen.

Kreuzer en Boquoi (1981) merken op dat er twee redenen zijn waarom het moeilijk is het lobulaire carcinoom te diagnostiseren door middel van cytologische punctie. In de eerste plaats is het moeilijk maligne cellen die verspreid in straf collageen stroma liggen uit het weefsel los te maken bij de aspiratie. Het punctaat zal dus celarm zijn. In de tweede plaats is het moeilijk de weinige tumorcellen die gedissocieerd in de uitstrijk liggen en zeer monomorf zijn als maligne cellen te herkennen. Bij een retrospectief onderzoek in Radiumhemmet te Stockholm bleek dan ook dat bijna de helft van alle foutief negatieve punctaten afkomstig was van infiltrerend kleincellig lobulair mammacarcinoom (Kreuzer en Zajicek 1972).

Vergelijkt men de bovenstaande beschrijvingen dan blijkt dat Linsk en Franzén, Frable en Grub een beschrijving geven die betrekking heeft op de intralobulaire component van het lobulaire carcinoom, waaruit compacte groepen tumorcellen worden geaspireerd, terwijl Kreuzer en Boquoi alleen de infiltrerende component, waaruit sporadisch solitair gelegen cellen worden geaspireerd in hun beschouwing betrekken.

Het z.g.n. lobulaire carcinoma in situ (lobulaire neoplasmie) is tot nu toe geen doel geweest voor cytologische diagnostiek omdat deze afwijking niet palpabel is en dus niet in aanmerking kwam voor punctie. Eénmaal werd een dergelijk proces aangeprikt, het punctaat bevatte een enkel veldje kleine ronde cellen, iets groter dan lymfocyten met een klein randje cytoplasma.

#### 8.2.2.3. **Colloid carcinoom**

Het colloid carcinoom is in cytologische preparaten goed te herkennen, uiteraard op voorwaarde dat het punctaat inderdaad slijm bevat. In de MGG kleuring kan het slijm rood aankleuren. Naar onze ervaring is dit meestal niet het geval. Toch is ook het vrijwel ongekleurde slijm dat als "lege" stroken tussen de celgroepen voorkomt te herkennen door een lichte streperige structuur in de uitstrijkrichting, vervorming van de erythrocyten en kleine luchtbelletjes, die in het slijm zijn gevangen bij het uitstrijken (Afb. K35). In de Papanicolaou kleuring is het slijm blauw tot violet (Afb. K34). De carcinoomcellen liggen meestal in groepen maar kunnen ook solitair voorkomen. Ze tonen meestal slechts geringe kernpolymorfie, hoewel er ook slijmvormende carcinomen zijn met duidelijke polymorfie van de kernen en prominente nucleoli.

De aanwezigheid van slijm in een punctaat kan met zekerheid worden vastgesteld door toepassing van speciale kleuringen (PAS, alcian blue).

#### 8.2.2.4. **Medullair carcinoom**

Aangezien medullaire carcinomen weinig bindweefselstroma bevatten zijn ze gemakkelijk te punteren en zullen de punctaten meestal zeer celrijk zijn. De tumorcellen liggen in losse groepen en velden. Er zijn geen celgrenzen te zien, de meestal grote en onregelmatige kernen met prominente nucleoli liggen "syncytiaal" tegen een achtergrond van cytoplasma (Afb. K32). De infiltratie met lymfocyten, kenmerkend voor medullair carcinoom is naar onze ervaring niet altijd duidelijk in de cytologische preparaten terug te vinden.



#### 8.2.2.5. **Het papillaire carcinoom**

Papillaire structuren zijn in cytologische preparaten in het algemeen te herkennen. Fragmenten van papillen kunnen als zodanig in een preparaat voorkomen, drie-dimensionaal met de bindweefselkern. Er komen echter ook "pseudo" papillaire structuren voor. Dit zijn zich vertakkende structuren, die echter slechts uit één laag cellen bestaan (Afb. K37 en K38). Ook deze structuren worden beschouwd als kenmerkend voor papillaire tumoren. Indien de cellen voldoende atypie tonen kan de diagnose papillair carcinoom worden gesteld. Het blijkt echter niet in alle gevallen mogelijk te zijn hooggedifferentieerde papillaire carcinomen te onderscheiden van papillomen. Zoals reeds werd gesteld bij de besprekingen van het intraductale papilloom is de aanwezigheid van papillaire structuren in een cytologisch preparaat een indicatie voor lokale excisie en histologisch onderzoek.

Kenmerkend voor papillaire mammacarcinomen is het feit dat er bij de punctie bloed wordt opgezogen, zoveel en zo plotseling dat het lijkt alsof er een bloedvat is aangeprikt. Men denkt dat de punctie is mislukt maar bij het uitstrijken blijkt dit bloedige punctaat zeer veel groepen cellen te bevatten.

#### 8.2.2.6. **Tubulair carcinoom**

Frable (1983) heeft twee gevallen van tubulair carcinoom gediagnostiseerd. De tubulaire structuren waren in de cytologische preparaten te herkennen, waarbij "the peculiarly pointed nature of the glands" karakteristiek zou zijn.

#### 8.2.2.7. **Adenoid cysteus carcinoom**

Het adenoid cysteuze carcinoom (adenocysteuze carcinoom, cilindroom) is als mammatumor zeldzaam; het is meer bekend als speekselkliertumor. Zajicek (1974) trof in een serie van 438 mammacarcinomen één adenoid cysteus carcinoom aan. Zaloudek c.s. (1984) beschreven bij drie adenoid cysteuze carcinomen van de mamma het klinische, histologische en cytologische beeld alsmede de ultrastructuur. In ons materiaal komt deze tumor als mammatumor niet voor.

#### 8.2.2.8. **Apocrien carcinoom**

Het apocriene carcinoom wordt door de meeste patholoog-anatomen in Nederland niet als apart tumortype onderscheiden maar tot het ductale carcinoom zonder nadere specificatie gerekend. Cytologisch is het gekenmerkt door grote cytoplasmarijke tumorcellen met ronde kernen, prominente nucleoli en soms ook korreling in het cytoplasma.

#### 8.2.2.9. **Carcinoom met metaplasie**

**Mammacarcinoom met metaplasie tot plaatepitheel** werd tweemaal in ons materiaal aangetroffen. In een mammapunctaat waren naast compacte groepen tumorcellen passend bij een ductaal carcinoom ook groepen aanwezig waarin zich enkele tumorcellen bevonden, die relatief veel cytoplasma hadden met in de MGG kleuring de blauwe kleur en de kleine vacuolen kenmerkend voor plaatepitheel (Afb. K39). Er waren bovendien verscheidene solitair gelegen plaveiselcellen aanwezig met duidelijke kernatypie, die vooral ook in de Papanicolaou preparaten duidelijke kenmerken hadden van plaveiselcelcarcinoom (Afb. K40). De diagnose mammacarcinoom met metaplasie tot plaatepitheel werd door middel van histologisch onderzoek bevestigd.

Bij het tweede mammacarcinoom waarin histologisch metaplasie tot plaatepitheel werd aangetoond waren de plaveiselcellen niet in het cytologische punctaat herkend. Bij herbeoordeling bleken er inderdaad plaveiselcellen aanwezig te zijn, die echter geen kenmerken van maligniteit hadden. Trapasso (1981) heeft een mammacarcinoom beschreven waarin naast een groot aantal plaveiselcellen met maligne kenmerken ook cellen aanwezig waren met adenomateuze differentiatie. Leiman (1982) en Lazarevic (1984) hebben beide een geval beschreven van primair plaveiselcelcarcinoom van de mamma. Dit betrof zuivere plaveiselcelcarcinomen, geen ductale

adenocarcinomen met metaplasie tot plaatepitheel. In dergelijke gevallen moet het bestaan van een metastase in de mamma van een primair plaveiselcelcarcinoom elders (van de cervix uteri bijvoorbeeld) worden uitgesloten. Primaire plaveiselcelcarcinomen in de mamma en volgens onze ervaring ook metastasen van een plaveiselcelcarcinoom in de mamma kunnen zich presenteren als cysteuze laesies door centrale necrose en verweking van de tumor.

#### **Mammacarcinoom met multinucleaire op osteoclasten gelijkende reuscellen**

In twee mammapunctaten werden naast groepen carcinoomcellen enkele grote meerkernige cellen aangetroffen, die kenmerken toonden van osteoclasten: talrijke rond-ovale kernen van ongeveer gelijke grootte met prominente nucleoli, basofiel cytoplasma met een fijne rode korreling (Afb. K41). In de histologische preparaten van deze mammacarcinomen werden eveneens enkele op osteoclasten gelijkende cellen aangetroffen. Er was geen botvorming. Dezelfde bevinding, carcinoomcellen van het ductale type in combinatie met een enkele op een osteoclast gelijkende cel werd ook aangetroffen in een oksellymfklierpunctaat van een andere patiënt met mammacarcinoom. Op deze lymfklier werd geen histologisch onderzoek verricht.

Mammacarcinoom met multinucleaire op osteoclasten gelijkende reuscellen werd tot nu toe tweemaal beschreven in de cytologische literatuur. De eerste mededeling was van Volpe c.s. (1983) die het cytologische punctaat en de histologie van deze tumor beschreven bij een 38-jarige vrouw. De tweede patiënt werd beschreven door L. Bondeson (1984). Het verrichte electronen-microscopische onderzoek en de positieve niet specifieke esterase reactie pleiten in dit geval voor het histiocytair karakter van de veelkernige op osteoclasten gelijkende cellen.

Het mammacarcinoom met op osteoclasten gelijkende reuscellen moeten we onderscheiden van het mammacarcinoom met metaplasie tot botweefsel (osseous metaplasia). In het eerste geval betreft het een stroma reactie in het tweede geval een metaplastische verandering van de tumorcellen. De cytologische bevindingen bij een mammacarcinoom met metaplasie tot botweefsel werden beschreven door S.S. Cook (1984). In het punctaat van een mammatumor werden naast tumorcellen op osteoclasten gelijkende cellen aangetroffen, bovendien osteoblasten en atypische fibroblasten. Bij het histologische onderzoek werd een adenocarcinoom gevonden met fibreus stroma waarin botvorming was opgetreden.

8.2.2.10 Lazarevic c.s. (1983) beschreven het cytologische beeld van een punctaat uit een primair **carcinoid** van de mamma: een monotoon beeld van solitair en in losse groepen liggende tumorcellen met ronde of ovale soms excentrisch gelegen kernen, kleine nucleoli en goed begrensd cytoplasma. De tumorcellen waren in eerste instantie beoordeeld als passend bij een ductaal carcinoom.

#### **8.2.2.11 Morbus Paget (Paget's disease of the nipple)**

Voor de diagnostiek van deze variant van het mammacarcinoom worden cellen verkregen door een erosief gebied op de areola en/of de tepel voorzichtig af te krabben met de zijkant van een objectglaasje en het op deze wijze verkregen materiaal uit te strijken.

In de periode van 1970-1984 werd de diagnose Morbus Paget door ons viermaal gesteld. De preparaten bevatten kernloos plaatepitheel van de epidermis, eiwitneerslag, fibrine en leucocyten als uitdrukking van een begeleidende ontsteking en een kleiner of groter aantal tumorcellen (Afb. K33). Het aantal tumorcellen varieert van enkele solitair gelegen cellen en een paar groepjes tot een vrij groot aantal. De tumorcellen hebben vrij grote ronde of rond-ovale kernen met een dichte chromatine structuur. Er kunnen meerdere nucleoli in aanwezig zijn. De hoeveelheid cytoplasma varieert. Sommige cellen zijn rond en hebben een betrekkelijk kleine cytoplasma-zoom, die door een perinucleaire opheldering en de licht blauwe kleur, aan het cytoplasma van plaatepitheelcellen doet denken. Andere tumorcellen hebben relatief vrij veel cytoplasma en zijn ovaal of polygonaal. Bij twee patiënten werd tevens een mammapunctie verricht waarbij even-

eens tumorcellen werden verkregen. Histologisch betrof dit een intraductaal carcinoom en een infiltrerend carcinoom. Bij één patiënt werd door middel van de cytologische punctie een okselkliermetastase aangetoond. Bij deze patiënt bestond dus ook een infiltrerend carcinoom. De tumorcellen in de afstrijkpreparaten van tepel en areola kwamen wat betreft grootte van de kernen en aanwezigheid van nucleoli overeen met de tumorcellen in de punctaten.

#### 8.2.2.12 Mammacarcinoom bij de man

In de vijf jaar van ons onderzoek werden geen puncties van mamma carcinomen bij mannen verricht; buiten deze periode wel. Van 1968 tot en met 1983 zijn er in het RRTI 59 mannen met mammacarcinoom geregistreerd. Bij negen van deze 59 mannen werd een cytologische punctie uit de mammatumor verricht en werden tumorcellen in het punctaat aangetroffen. Bij zeven patiënten werd de cytologische diagnose carcinoom bevestigd door histologisch onderzoek (zesmaal van de primaire tumor en éénmaal van een okselkliermetastase). Vijfmaal was er sprake van een ductaal carcinoom, éénmaal van een slijmvormend carcinoom. Twee tumoren waren inoperabel. Bij deze twee patiënten toonde het fysische onderzoek duidelijke kenmerken van maligniteit en bovendien werd bij beide patiënten een punctie verricht van een lymfklier metastase (éénmaal axillair en éénmaal supraclaviculair). Bij deze twee patiënten kan dus het bestaan van een maligne tumor als bewezen worden beschouwd, ook zonder histologisch onderzoek.

Uit de literatuur blijkt dat van het totale aantal mammacarcinomen 1% voorkomt bij de man. Bij mannen en vrouwen komen in principe dezelfde tumortypen voor. Het papillaire carcinoom zou echter relatief meer voorkomen bij mannen. Lobulaire carcinomen zouden bij mannen zeer zeldzaam zijn. Er is tot nu toe geen duidelijke relatie aangetoond tussen gynaecomastie en mammacarcinoom (Azzopardi 1979 pag. 322-324).

Van Geel (1983) verzamelde gegevens betreffende 104 mannen met primair mammacarcinoom afkomstig uit zeven ziekenhuizen in Nederland. Bij vier patiënten was de diagnose mammacarcinoom gesteld door cytologisch onderzoek. Bij 78 carcinomen vond herbeoordeling van de histologische preparaten plaats. In deze serie werden zeven papillaire carcinomen gevonden, dit is 9%.

Bovendien werd door van Geel, hoewel buiten de groep patiënten van het onderzoek vallend, één patiënt met een infiltrerend lobulair carcinoom besproken. Bij deze patiënt was de diagnose carcinoom in eerste instantie door middel van een cytologische punctie gesteld.

#### 8.2.2.13 Sarcomen

Primaire niet epitheliale maligne tumoren zouden ongeveer 1% van de maligne mammatumoren vormen. Kreuzer en Boquoi (1977) beschreven het cytologische beeld van het angiosarcoom. Bij de punctie werd veel bloed verkregen. In de uitstrijkpreparaten vonden zij kleine tot middelgrote tumorcelcomplexen, die vaak capillaire structuren vormden. De kernen waren spoel- tot sikkelvormig met anisomorfie en hyperchromasie. Opvallend was het verschijnsel van engulftment.

Maligne lymfomen kunnen als primaire tumor in de mamma voorkomen of als onderdeel van een gegeneraliseerd proces. Bij de aspiratie worden solitair gelegen atypische cellen verkregen, die door hun ronde kernen en de kleine zoom van basofiel cytoplasma als lymfatische cellen zijn te herkennen (Afb. K44). Aangezien punctaten van maligne lymfomen en leucaemieën in de Dr. Daniël den Hoed Kliniek vrijwel uitsluitend in het haematologische laboratorium worden onderzocht bevinden zich onder onze patiënten slechts drie patiënten met een maligne lymfoom van de mamma: één primair in de mamma gelokaliseerd en twee ook met lokalisaties buiten de mamma. Het primaire non-Hodgkin lymfoom was van het lymfoblastaire type. Het tweede maligne lymfoom was gelokaliseerd in supraclaviculaire en axillaire lymfklieren en in de mamma; het was een enigszins polymorf immunocytoom. Het derde maligne lymfoom, eveneens een polymorf immunocytoom was primair gelokaliseerd in de maag. Het was snel progressief. Bij deze

patiënt werden ook tumor cellen gevonden in een cervixafstrijk en in liquor cerebrospinalis. Schöndorf (1978) beschreef het punctaat van een fibrosarcoom van de mamma. Dit punctaat bevatte grote stroma fragmenten bestaande uit tumorcellen met polymorfe spoelvormige en ovale kernen.

Frable (1983) (pag. 61) heeft geen cytologische punctaten van sarcomen maar beschrijft wel een patiënt met mycosis fungoides en bij een 14-jarig meisje een infiltraat in de mamma als eerste verschijnsel van een acute myeloïde leucaemie.

In ons archief bevindt zich slechts één maligne mesenchymale tumor van de mamma. Dit betreft depreparaten van een mammatumor waarop bij histologisch onderzoek de diagnose liposarcoom werd gesteld. De cytologische preparaten tonen een indrukwekkend beeld: grote solitair gelegen cytoplasmarijke tumorcellen met polymorfe kernen, meerdere kernen en multipole grote nucleoli, die vooral in de Papanicolaou kleuring op vallen door hun rode kleur (Afb. K45). Het kan moeilijk zijn een dergelijk grootcellig sarcoom te onderscheiden van een grootcellig carcinoom van de mamma. In dit geval pleiten de bizarre "knollige" kernen voor een sarcoom. Heelaas werd op de cytologische preparaten geen vetkleuring verricht.

#### 8.2.2.14 Phyllodes tumor - cystosarcoma phyllodes

In de periode 1974-1978 kwam slechts één histologisch bevestigd cystosarcoma phyllodes voor. Hieraan konden vijf patiënten worden toegevoegd uit de periode na 1978. Volgens Linsk en Franzén (1983, pag. 132-133) is het cystosarcoma phyllodes cytologisch te onderscheiden van het adenofibroom. Beide bevatten stroma met zure muco-poly-sacchariden, die rood kleuren in de MGG kleuring. Het cystosarcoma phyllodes heeft echter een celrijk stroma met veel spoelvormige kernen, terwijl bij adenofibromen het stroma celarm is.

Onze zes punctaten werden herbeoordeeld met de volgende resultaten:

Drie punctaten bevatten veel velden benigne ductusepitheel en geen of vrijwel geen stroma elementen. Op deze punctaten kon dus de diagnose cystosarcoma phyllodes niet worden gesteld. Twee punctaten bevatten veel velden epitheel en veel stromafragmenten met de kenmerkende rode kleur. Het stroma was inderdaad celrijk en bevatte veel fibroblasten met spoelvormige kernen (Afb. K43). De fibroblasten kwamen ook solitair gelegen in deze punctaten voor. Deze beide punctaten tonen dus het kenmerkende beeld. In combinatie met het klinische gegeven van een grote en snelgroeïende tumor kan de diagnose met een vrij grote mate van waarschijnlijkheid worden gesteld. Dit zijn voorbeelden van benigne phyllodes tumoren.

Het zesde punctaat bevatte weinig ductusepitheel en veel grote cytoplasmarijke cellen met grote matig polymorfe rond-ovale kernen. Er waren ook enkele mitosen aanwezig. Deze atypische mesenchymale cellen waren afkomstig van een cystosarcoma phyllodes met maligne kenmerken.

Stawicki c.s. (1979) beschreven de cytologische bevindingen bij een maligne cystosarcoma phyllodes. Dit betrof een cysteuze tumor. Het sediment van het geaspireerde vocht bevatte erythrocyten, macrofagen, compacte groepen epitheliaal gerangschikte cellen met licht vergrote kernen en solitair en in "losse" groepen gelegen cellen met grote ovale of hoekige kernen met grof korrelig chromatine en matige hyperchromasie (Pap. kleuring). Het cytoplasma was schuimig en slecht begrensd. Het punctaat bevatte dus twee componenten: hyperplastisch ductusepitheel zonder kenmerken van maligniteit en maligne stromacellen.

Frable (1983) (pag. 66) beoordeelde een benigne cystosarcoma phyllodes ten onrechte als carcinoom. Het punctaat bevatte geen stroma, weinig bipolaire naakte kernen en veel groepen epitheelcellen met grote polymorfe kernen. Er was ook klinisch verdenking op maligniteit omdat de tumor aan de huid was gefixeerd en er intrekking van de tepel bestond.

#### 8.2.2.15 Tumormetastasen in de mamma

Bij de Zuiderziekenhuis patiënten uit de periode 1974-1978 werden geen tumormetastasen in de

mamma aangetroffen, in de RRTI groep daarentegen kwam dit 17 maal voor: zevenmaal met histopathologische bevestiging en tienmaal zonder. In totaal zijn in het archief van het cytologische laboratorium in de jaren 1967 tot en met 1983 40 punctaten van tumormetastasen in de mamma geregistreerd. Deze metastasen zijn ingedeeld naar de primaire tumoren weergegeven in tabel VIII-6. Opvallend is het relatief grote aantal melanoom metastasen. Opmerkelijk zijn ook de vier mannen met prostaatcarcinoom, die gynaecomastie hadden ten gevolge van therapie met oestrogene hormonen en waarbij metastasering van het prostaatcarcinoom in de mammae optrad.

Gewoonlijk is de metastasering in de mamma een laat verschijnsel in het kader van algemene metastasering en daarom klinisch van weinig belang. Een metastase in de mamma is slechts zelden de eerste aanwijzing voor het bestaan van een maligne tumor. Eén van onze patiënten is hiervan een voorbeeld: bij een 47-jarige vrouw werd een tumortje met een diameter van 2.0 cm gepuncteerd in de rechter mamma. Het punctaat bevatte duidelijk maligne cellen. De tumorcellen waren klein; ze lagen in groepjes, hadden in grootte en vorm variërende kernen en weinig of geen cytoplasma. De tumorcellen toonden het beeld van een kleincellig ongedifferentieerd carcinoom. In verband hiermee werd de mogelijkheid van een primair longcarcinoom gesuggereerd. Bij nader onderzoek bleek patiënte inderdaad een kleincellig ongedifferentieerd bronchuscarcinoom te hebben.

Tabel VIII-6 TUMORMETASTASEN IN DE MAMMA

Cervix - plaveiselcel carcinoom	3
Vulva - plaveiselcel carcinoom	1
Endometrium - adenocarcinoom	1
Ovarium - adenocarcinoom	5
Long - plaveiselcel carcinoom	2
grootcellig anaplastisch carcinoom	1
kleincellig anaplastisch carcinoom	3
adenocarcinoom	1
Nier - adenocarcinoom	1
Schildklier - folliculair carcinoom	1
Speekselklier - muco-epidermoid carcinoom	1
Melanoom	9
Morbus Hodgkin	1
Non-Hodgkin lymfoom	3
Morbus Kahler	1
Prostaat adenocarcinoom	<u>6*</u>

40

\* bij 4 mannen; 2 maal dubbelzijdig

De meest voorkomende metastasering, namelijk van een carcinoom in de andere mamma is in tabel VIII-6 niet vermeld. Om een indruk te geven van het voorkomen van carcinoom in de contralaterale mamma werden de gegevens verzameld van het jaar 1974. In totaal werden 77 laesies in de contralaterale mamma gepuncteerd. Van acht patiënten waren geen histologische of follow-up gegevens bekend. Van de overblijvende 69 patiënten zijn de gegevens vermeld in tabel VIII-7. In deze groep kwamen 20 carcinomen voor (13 histologisch bevestigd, zeven klinisch maligne). Dit kunnen uiteraard zowel metastasen zijn van het carcinoom in de andere mamma als nieuwe primaire mammacarcinomen.

Tabel VIII-7 PUNCTATEN VAN DE TWEEDE MAMMA 1974 - RRTI

Pap. klasse	Carcinoom			Benigne			Totale aantal punctaten
	Histol.	Klin.	Totaal	Histol.	Klin.	Totaal	
0	-	1	1	1	10	11	12
I	-	-	-	1	19	20	20
II	2	-	2	2	15	17	19
III	3	-	3	1	-	1	4
IV	1	-	1	-	-	-	1
V	7	6	13	-	-	-	13
Totaal	13	7	20	5	44	49	69

Uit de literatuurgegevens blijkt dat  $\pm 2\%$  van de maligne tumoren in de mamma metastasen zijn van een andere tumor. Metastasen van een primair mammacarcinoom in de andere mamma zijn hier niet bijgeteld. Indien maligne lymfomen en leucaemieën worden meegeteld dan komt men tot 6% (Abrams c.s. 1950, Sandison 1959). Toombs en Kalisher (1977) publiceerden zelf 21 gevallen en verzamelden bovendien gegevens over 131 patiënten uit de literatuur, zodat zij een overzicht konden geven over 152 patiënten met metastasen in de mamma, 131 vrouwen en 21 mannen. Bij 24 patiënten was de tumor in de mamma het eerste verschijnsel van het maligne proces. Ook bij deze 152 patiënten kwamen melanoom metastasen het meest voor (37). Maligne lymfomen en leucaemieën kwamen op de tweede plaats (33), longcarcinoom (diverse tumortypen) kwam op de derde plaats (18), daarna volgt het maagcarcinoom (10). Het grote aantal (negen) in de mamma gemetastaseerde prostaatcarcinomen is ook in deze serie opmerkelijk. Ook Campbell c.s. (1962) en Pribe c.s. (1963) beschreven elk een man met prostaatcarcinoom onder behandeling met oestrogene hormonen, waarbij metastasering naar de mammae optrad. In onze serie komt een muco-epidermoid carcinoom van een speekselklier voor met een metastase in de mamma. Solow en Rosen (1979) beschreven een patiënte met een muco-epidermoid carcinoom van de tongbasis, dat naar de mamma metastaseerde.

Mc.Crea c.s. (1983) hadden zelf in de periode van 1975-1982 16 patiënten met metastasen in de mamma en verzamelden 250 gevallen uit de literatuur. Zij vermelden klinische gegevens. Het betreft meestal een solitaire goed omschreven oppervlakkig gelegen tumor, bij voorkeur gelokaliseerd in het laterale bovenkwadrant. De tumor is in de meeste gevallen niet aan de huid gefixeerd. Multipiele, bilaterale en diffuse metastasen komen minder frequent voor. De schrijvers vestigen de aandacht op het belang van de diagnose metastatische tumor om zodoende een onnodige mamma amputatie te voorkomen. De cytologische beelden van een aantal in de mamma gemetastaseerde tumoren zijn afgebeeld: plasmocytroom (Afb. K47), melanoom (Afb. K48), adenocarcinoom van de nier (Afb. K49), papillair adenocarcinoom van het ovarium met psammoom lichaampjes (Afb. K50) en adenocarcinoom van de prostaat (Afb. K51).

### 8.3. Welke punctietechniek verdient de voorkeur?

In het hoofdstuk Techniek zijn vijf punctietechnieken besproken: de pistolgrip (Franzén), de vacuüm of lymfklierspuit (Lopes Cardozo), een gewone spuit (zajdela, Tilde S. Kline), de naald die eerst "los" wordt ingebracht en waarop later een spuit wordt geplaatst (Liem) en de "losse" naald waarmee wordt gepuncteerd zonder dat er wordt geaspireerd. Aangezien het met aspiratie al zeer moeilijk kan zijn uit een sclerotisch gebied of een scirrheus carcinoom cellen te verkrijgen lijkt de punctietechniek zonder aspiratie een rariteit die verder buiten beschouwing kan blijven. De punctie met de losse naald waarop later een spuit wordt geplaatst geeft in handen van

Liem (persoonlijke mededeling) uitstekende resultaten en kan vooral bij niet palpabele afwijkingen, die onder echografie worden gepuncteerd en waarbij veel van het gevoel wordt gevraagd, van belang zijn. Aangezien er nog geen resultaten zijn gepubliceerd, moet deze techniek ook verder buiten beschouwing blijven. Er blijven dus drie punctietechnieken over: de pistolgrip, de lymfklierspuit en de gewone spuit. Er is geen vergelijkend onderzoek verricht waaruit superioriteit van één van deze methoden zou kunnen blijken. Het is interessant dat deze drie technieken worden gebruikt in drie verschillende centra, waarin de beste resultaten ter wereld worden bereikt (Stockholm, Leiden, Parijs). Hieruit volgt dat niet de toegepaste punctietechniek maar de vaardigheid van de hand die het instrument hanteert van doorslaggevend belang lijkt voor een goed resultaat. Onder de gebruikers en verdedigers van deze drie punctietechnieken is helaas een soort verzuiling ontstaan. Degenen die Radiumhemmet in Stockholm, het Mekka voor de aspiratiecytologie, hebben bezocht (Frable, Schöndorf, Kreuzer, Blonk, etc.) en die Franzén hebben zien punteren zijn ervan verzekerd dat de pistolgrip onmisbaar is. Lopes Cardozo daarentegen is zo overtuigd van de superioriteit van zijn punctietechniek met de lymfklierspuit dat voor hem de pistolgrip niet in aanmerking komt. Dit zelfde geldt voor Zajdela en zijn medewerkers voor wie de pistolgrip een grof instrument is, inferieur aan de "losse" spuit. Tilde S. Kline (1983) keert zich tegen deze verzuiling in een reactie op een publicatie van Frable (1983) die op de volgende wijze de pistolgrip aanbeveelt: *"It is nearly impossible to aspirate a small, 1.0 cm freely movable lump without this equipment"*. Kline maakt gebruik van gewone 3 tot 10 ml wegwerpspuiten. De puncties worden door diverse klinici verricht die ervaring hebben met deze techniek. Zij besluit haar commentaar als volgt: *"In conclusion, I wish to enter the plea that individual preferences not become rigid and perhaps retard the spread of fine-needle aspiration biopsy. There are a variety of techniques - the needle-wielder, equipment, fixation, and staining may differ - but all can be equally satisfactory. The single essential element is a qualified interpreter, the cytopathologist, who must maintain the requisite high accuracy by whichever method is most suitable for the circumstances."*

Tilde S. Kline heeft gelijk als zij zich keert tegen het monopoliseren van één bepaalde punctietechniek, maar ongelijk als zij stelt dat alleen de bekwaamheid van de cytopatholoog bij de beoordeling belangrijk is. Het uitgangspunt voor de cytologische beoordeling is immers een goed geslaagde punctie.

Uitgaande van de overtuiging dat ervaring, feeling en motivering belangrijker zijn dan de keuze van het instrumentarium volgen tot besluit nog enkele opmerkingen:

1. Personen, ervaren in de cytologische punctietechniek worden competent geacht om zelf het instrumentarium te kiezen. Ze zijn echter verplicht hun resultaten vast te leggen om te kunnen nagaan of techniek en beoordeling zo optimaal zijn geweest als ze dachten.
2. Personen met geringe ervaring, die slechts incidenteel punteren kunnen beter de pistolgrip gebruiken omdat het inderdaad moeilijk is bij het gebruik van een gewone spuit met één hand het vacuüm te handhaven en de naald subtiel te bewegen.
3. Indien de te verrichten puncties worden geconcentreerd in bepaalde polikliniekuren heeft men een groot aantal spuiten nodig. De lymfklierspuit van Lopes Cardozo is niet disposable verkrijgbaar. Er worden dus hogere eisen aan de polikliniek gesteld omdat er altijd een groot aantal spuiten steriel voorradig moet zijn, tenzij men de modificatie van Webb (pag. 26) toepast die wel "disposable" is.
4. In onze handen is de pistolgrip een goed instrument, vervaardigd van licht metaal, dus niet zwaar, uitstekend in de hand liggend, dus niet log. Het kost geen inspanning het vacuüm te handhaven, bimanuële palpatie van de te punteren laesie enerzijds via de naald, anderzijds via de uitwendige hand is doorlopend mogelijk. De roterende beweging van de naald, die Lopes Cardozo van essentieel belang acht is ook met de pistolgrip mogelijk tenminste over een traject van 180\*:

#### 8.4. Papanicolaou klasse 0 - punctaten zonder mamma-epitheel

*Bien que très simple, la ponction cytologique du sein s'avère être un échec partiel du fait de l'absence d'un cytologiste à part entière effectuant lui-même les prélèvements.  
(La Presse Médicale 1983)*

De cytologische punctie is een eenvoudige ingreep, toch kan door onvoldoende ervaring of onvoldoende motivatie de punctie mislukken, hetgeen blijkt uit het ontbreken van mamma-epitheel in het punctaat. Het is niemand, hoe vaardig of gemotiveerd ook, gegeven bij 100% van de punctaten mamma-epitheel te verkrijgen. De anatomie kan zodanig zijn dat dit niet mogelijk is: een lipoom bevat geen epitheel, in een littekengebied kan epitheel ontbreken en bij atrofie en sterke sclerose kan het door strafheid van het weefsel en de schaarste van de aanwezige klierbuisjes vrijwel onmogelijk zijn ductusepitheel te aspireren. Dit betreft dus benigne afwijkingen. Ook de sclerose bij een scirrheus carcinoom kan de aspiratie van tumorcellen bemoeilijken. Bij een adequaat uitgevoerde punctie blijkt echter ook bij scirrheuze carcinomen de aspiratietechniek slechts zeer zelden te falen.

Het totale aantal te evalueren punctaten van RRTI en ZZH tezamen bedraagt 1483, waaronder 430 carcinomen. In deze groep komen 129 punctaten voor met Papanicolaou klasse 0, dit is 8.7%. Van de punctaten met Pap. 0 blijkt 8.5% afkomstig te zijn van histologisch of klinisch bevestigde carcinomen, terwijl omgekeerd bij 2.6% van de carcinomen een punctaat met classificatie Pap. 0 voorkomt. Bij 1434 punctaten is bekend wie de punctie heeft verricht. Tabel VIII-8 geeft hiervan een overzicht. Het blijkt dat van de door de cytoloog verrichte puncties slechts 6.1% geen mamma-epitheel bevat terwijl dit percentage veel hoger is bij de door anderen verrichte puncties, namelijk 19.3%. Dit verschil is significant. Bij de door de cytoloog verrichte puncties is slechts 4.3% van de punctaten met Papanicolaou classificatie 0 afkomstig van carcinomen (drie van 70 punctaten), bij de door anderen verrichte puncties 14.5% (acht van 55 punctaten). Omgekeerd blijkt bij de door de cytoloog verrichte puncties slechts 1% van de carcinomen de classificatie Pap. 0 te hebben (drie van 305 carcinomen) en bij de door anderen verrichte puncties 7.3% (acht van 109 carcinomen). Hieruit volgt dat, indien de mammapuncties door minder ervarenen worden verricht, niet alleen het aantal mislukte puncties veel groter is maar dat bovendien in de groep patiënten waarbij de punctie is mislukt relatief meer carcinomen voorkomen.

Tabel VIII-8 MAMMAPUNCTATEN GESPLITST IN PUNCTIES VERRICHT DOOR CYTOLOGOOG EN PUNCTIES VERRICHT DOOR ANDEREN

	Punctaten door cytoloog definitieve diagnose			Punctaten door anderen definitieve diagnose		
	benigne	maligne	totaal	benigne	maligne	totaal
Pap. 0	67(7.9%)	3(1.0%)	70(6.1%)	47(26.7%)	8(7.3%)	55(19.3%)
I/II	754	18	772	127	5	132
III	18	20	38	2	4	6
IV	5	21	26	-	9	9
V	-	243	243	-	83	83
Totaal	844	305	1149	176	109	285

Het verschil in de Pap. 0 punctaten tussen cytoloog en anderen is significant.



Zajdela (1975) beschreef de resultaten van 2772 mammapunctaten uit de periode 1954-1971. Het aantal punctaten zonder epitheel bedroeg 155, dit is 5.6%. Het aantal mislukte puncties bij carcinomen bedroeg 5% (89 van 1539 carcinomen).

Lopes Cardozo (1982), die de mammapuncties verricht met de lymfklierspuit, vermeldt een aantal mislukte puncties dat kleiner is dan 1%. Frable (1984) vermeldt bij een totaal van 853 mammapunctaten 46 punctaten, dit is 5.8%, die onvoldoende materiaal bevatten.

Furnival c.s. (1975) hadden aanvankelijk 24.8% punctaten met onvoldoende materiaal; door verbetering van de techniek werd dit teruggebracht tot 6%.

Schöndorf (1978) verkreeg onvoldoende materiaal in 4-7% van de mammapunctaten.

De genoemde percentages komen overeen met onze resultaten uitgaande van een ervaren "puncteur".

Schöndorf beveelt multiële puncties aan om voldoende materiaal te verkrijgen. Bij 25 van 120 maligne aandoeningen werd door hem de diagnose gesteld op celmateriaal verkregen bij de tweede of derde punctie. Schöndorf geeft de volgende oorzaken van mislukte puncties:

1. Aspiratie zonder pistolgrip.
2. Aspiratie zonder de naald heen en weer te bewegen.
3. Terugtrekken van de naald vóór de negatieve druk is opgeheven, waardoor het punctaat in de spuit wordt gezogen waaruit het moeilijk terug te verkrijgen is.
4. Kleine laesies met een diameter kleiner dan 0.5 cm.
5. Fibrose van de tumor.

De ons inziens belangrijkste oorzaak: gebrek aan ervaring en motivering wordt door hem niet direct genoemd.

Kreuzer en Boquoi (1981 pag. 26) geven geen getallen over mislukte puncties maar benadrukken wel het belang van ervaring: *"Eine Punktion erscheint zwar einfach in der Handhabung. Tatsächlich ist es jedoch sehr schwierig, die Methode effektiv einzusetzen, d.h. jeweils genügend repräsentatives zellmaterial aus dem verdächtigen Bezirk zu gewinnen. Dazu ist grosse persönliche Erfahrung erforderlich, die nur durch permanente Uebung erworben wird. Fast immer sind deshalb die Anfangsergebnisse schlecht. Erwiesenermassen werden die besten Resultate dann erhalten, wenn alle Methoden in einer Hand vereinigt sind, d.h. ein Kliniker, der vertraut ist mit der Mammazytologie einerseits, mit Palpation von Mammatumoren und Mammographie andererseits, auch selbst die Punktion durchführt."*

Treurig stemmend zijn de resultaten van de Ranieri c.s. (1983) uit Caen, waar diverse klinici en röntgendiagnosten mammapuncties hebben verricht. Van 187 in de jaren 1981 en 1982 verrichte mammapunctaten waren 77 punctaten, dit is 41.6% ongeschikt voor beoordeling doordat de preparaten te celarm waren of verkeerd waren uitgestreken. Bij de 75 in deze serie aanwezige carcinomen was 37.3% van de punctaten niet geschikt voor beoordeling. Het getuigt van moed om deze gegevens te publiceren. De Presse Médicale geeft een redactioneel commentaar, waaruit de zin afkomstig is die boven dit hoofdstuk staat. Ook in Nederland komen onbevredigende resultaten voor. In twee Rotterdamse ziekenhuizen waar men begon met mammacytologie en waar de puncties werden verricht door de chirurgen en hun assistenten bevatten 30% van de mammapunctaten onvoldoende materiaal.

Mravunac (Nijmegen, 1982) vermeldt bij een totaal aantal van 1000 mammapunctaten 197 inadequate puncties (19.7%), waaronder 36 punctaten afkomstig van carcinomen en 38 van benigne laesies beide histologisch bevestigd. Het aantal carcinomen in deze reeks bedroeg 338. Bij 10.7% van de carcinomen mislukte dus de punctie. Dit hoge percentage is volgens de schrijver te wijten aan de grote verscheidenheid van klinici die de puncties verrichtten.

Het is duidelijk dat de mislukte puncties hadden moeten worden herhaald, eventueel door iemand met meer ervaring. Het is achteraf moeilijk voor iedere patiënt afzonderlijk na te gaan

waarom de herhaling niet heeft plaatsgevonden. Er kunnen in het algemeen twee oorzaken worden aangegeven. In de eerste plaats wordt een cytologische uitslag met Pap. klasse O door de clinicus nogal eens als een negatieve uitslag geduid. Men berust dan in een foutief negatief cytologisch onderzoek. In de tweede plaats kunnen er klinisch en mammografisch zulke duidelijke aanwijzingen voor maligniteit zijn geweest dat men daardoor herhaling van de punctie niet nodig vond.

#### 8.5. **Wie moet de mammapuncties verrichten?**

Het antwoord luidt: artsen met voldoende technische vaardigheid, die bovendien gemotiveerd zijn om de cytologische diagnostiek zoveel mogelijk te benutten. Uit ervaringen in Zweden, Frankrijk, Duitsland en Nederland blijkt dat de beste resultaten worden bereikt als de punctie en de beoordeling van het punctaat door dezelfde persoon gebeuren. De klinisch georiënteerde cytoloog komt dus in de eerste plaats in aanmerking voor het uitvoeren van de cytologische puncties. Bij het microscopische onderzoek neemt hij zelf waar hoe de opbrengst van de punctie en de kwaliteit van de uitstrijk zijn. Is de kwaliteit niet optimaal dan wordt hij door eigen waarneming gemotiveerd zijn techniek te verbeteren.

In de laatste tijd neemt de betekenis van de röntgendiagnost toe in het onderzoeksteam dat zich bezighoudt met mamma-afwijkingen. Naast de mammografie wordt in een steeds toenemend aantal gevallen echografie verricht, aanvankelijk alleen om cysten te diagnostiseren, later ook om röntgenologisch vastgestelde niet palpabele afwijkingen te lokaliseren. Sommige röntgendiagnosten adviseren cysten te punteren, te ledigen en na inspuiting van lucht pneumocystografie te verrichten. Past men pneumocystografie toe dan is het efficiënt de röntgendiagnost de cyste te laten punteren. Blijkt het bovendien mogelijk te zijn kleine of moeilijk palpabele verdachte laesies echografisch te lokaliseren, waarbij ook de diepte waarop de laesie zich bevindt kan worden vastgesteld, dan ligt het voor de hand dat ook deze afwijkingen door de röntgendiagnost worden gepuncteerd. Dit dient uiteraard te geschieden in goed overleg met de chirurg en de cytoloog. Het blijkt dat op deze wijze een hoogwaardige cytologische diagnostiek kan worden beoefend (Liem, persoonlijke mededeling). In de Dr. Daniël den Hoed Kliniek worden de puncties op geleide van echografie door de radiodiagnost en de cytoloog samen verricht.

Merkwaardigerwijs lijkt dus de chirurg, de centrale figuur bij het onderzoek van vrouwen met borstklachten, het minst in aanmerking te komen voor het verrichten van de mammapuncties. Dit is niet in overeenstemming met de werkelijkheid. In Nederland worden, buiten de centra waaraan een klinische cytoloog is verbonden, de mammapuncties hoofdzakelijk door chirurgen verricht.

#### 8.6. **Foutief negatieve punctaten**

##### 8.6.1. **Foutief negatief met Papanicolaou klasse I**

Dit betreft zes carcinomen (ZZH drie, RRTI drie), vijf histologisch bevestigd en één klinisch maligne en cytologisch bevestigd door positieve punctaten van oksel- en supraclaviculaire klieren. Aangezien er vergelijking met de histologische preparaten nodig is kunnen er van deze zes punctaten vijf worden geëvalueerd. Herbeoordeling van de cytologische preparaten was viermaal conform de oorspronkelijke beoordeling terwijl in één punctaat één groepje voor maligniteit verdachte cellen werd gevonden. Bij één carcinoom, een palpabele tumor van 2.8 x 2.0 cm, heeft de punctietechniek gefaald, mogelijk mede veroorzaakt door de bouw van de tumor, een scleroserend carcinoom. Bij twee patiënten bleek de palpabele afwijking die werd gepuncteerd niet het carcinoom te zijn: bij een cyste werd als toevallsbevinding in de omgeving een hardje intraductaal carcinoom aangetroffen en bij een adenofibroom werd in een ander weefselstukje carcinoom gevonden. Bij de overige twee punctaten, afkomstig van één patiënt, met beiderzijds een verdachte afwijking op het mammogram, was de tumor aan de ene zijde niet en aan de andere

zijde nauwelijks (een strengetje) palpabel, terwijl bij de operatie beiderzijds een carcinoom met een diameter van 1.0 cm werd aangetroffen.

Conclusie: éénmaal heeft de punctietechniek gefaald; in de vier overige gevallen lijkt er niet of nauwelijks sprake van een fout.

#### 8.6.2. Foutief negatief met Papanicolaou klasse II

Dit betreft 14 histologisch bevestigde carcinomen (ZZH vier, RRTI tien). Driemaal is er geen sprake van een fout hoewel de cytologie als diagnostische methode heeft gefaald. Bij twee patiënten was er geen tumor palpabel (de punctie werd verricht naar aanleiding van een afwijking op het mammogram) en bij de derde werd een knobbeltje gepuncteerd terwijl tien maanden later op een andere plaats in dezelfde mamma een carcinoom werd gevonden.

Driemaal heeft de punctietechniek gefaald. De punctaten bevatten alleen benigne cellen, vermoedelijk afkomstig uit weefsel met kenmerken van fibrocysteuze mastopathie dat het carcinoom omgaf.

Achtmaal was er sprake van een interpretatiefout. Eén punctaat bleek bij herbeoordeling zeker maligne te zijn (Pap. V), één zeer verdacht voor maligniteit (Pap. IV) en drie punctaten waren bij herbeoordeling verdacht (Pap. III). De overige drie punctaten werden ook bij de herbeoordeling als benigne geduid: Het eerste punctaat bevatte cytoplasmarijke cellen, die als apocriene cellen werden beoordeeld, maar die bij vergelijking met de histologische preparaten afkomstig bleken te zijn uit een intraductaal carcinoom. Het tweede werd beoordeeld als mastopathie. Bij vergelijking met de coupes werd echter één veldje kleine monomorfe cellen gevonden overeenkomend met de lobulaire neoplasie (het lobulaire carcinoma in situ) dat in de histologische coupes werd aangetroffen. Het derde, een bloederig cystevocht, bevatte zeer veel papillaire groepen epitheelcellen, die cytologisch geen kenmerken van maligniteit toonden, maar bij vergelijking met de histologische coupes afkomstig bleken te zijn van een papillair carcinoom.

Bij drie van deze acht punctaten met een interpretatiefout was bovendien de punctietechniek niet optimaal; ze bevatten slechts een gering aantal atypische cellen. Bij drie van de ten onrechte als benigne beoordeelde punctaten werd in verband met de aanwezige atypie toch zekerheids halve lokale excisie gevraagd. Hoewel deze punctaten foutief werden beoordeeld was toch het advies van de cytoloog (mede) aanleiding tot het verrichten van histologisch onderzoek.

8.6.3. Kreuzer en Zajicek (1972) hebben een analyse verricht van 100 foutief negatieve en 100 als verdacht beoordeelde cytologische punctaten bij carcinomen. Hieruit bleek het volgende:

1. De afmeting van de tumor was belangrijk. Van 46 carcinomen met een diameter kleiner dan 1 cm werden er slechts acht positief beoordeeld, 15 waren verdacht en 23 foutief negatief (deze publicatie dateert uit de periode toen nog geen "geleide" puncties bij kleine laesies werden verricht).
2. Ook fibrose bleek een belangrijke factor te zijn. Fibrose werd aangetroffen bij 72% van de carcinomen met een foutief negatieve cytologie, bij 65% van de verdachte cytologische uitslagen en slechts bij 35% van de tumoren met een positieve cytologie.
3. Er bleek ook een beoordelingsfout te zijn: 17 van de foutief negatief beoordeelde punctaten bleken bij herbeoordeling veel tumorcellen te bevatten en 25 enkele tumorcellen; 58 punctaten waren ook bij herbeoordeling negatief. Van de 100 oorspronkelijk als verdacht beoordeelde punctaten bleken er bij herbeoordeling 64 veel en 36 enkele tumorcellen te bevatten. Dit betekent dat 20% van de foutief negatieve en 40% van de verdachte punctaten bij herbeoordeling met zekerheid positief werden gediagnostiseerd.

Marsan c.s. (1960) geven de volgende oorzaken voor foutief negatieve beoordeling:

1. Celarme punctaten bij scirrheuse carcinomen.

2. Tumorcellen die moeilijk van benigne cellen zijn te onderscheiden, zoals dit voorkomt bij kleincellige mammacarcinomen.
3. De aanwezigheid van zowel benigne als maligne cellen in het punctaat, zoals kan voorkomen bij slecht begrensde laesies.

Schöndorf (1978) heeft niet de ervaring dat de geringe afmeting van de tumor een belangrijke oorzaak van foutief negatieve resultaten is. Van 19 carcinomen met een diameter kleiner dan 1 cm en 23 met een diameter tussen 1 en 1.5 cm werd slechts één punctaat negatief beoordeeld en werden er twee als verdacht beschouwd. Volgens Schöndorf zijn de lokatie van de tumor en de consistentie de belangrijkste factoren omdat de goede palpatie, essentieel voor een succesvolle punctie van deze twee factoren afhankelijk is.

Tilde S. Kline beschouwt de afmeting van de tumor als de belangrijkste factor voor het falen van de cytologische diagnostiek. Bij de analyse van 35 foutief negatieve punctaten bleek de naald 19 maal de tumor niet te hebben bereikt; opgemerkt kan worden dat 11 van deze tumoren kleiner waren dan 0.8 cm. Viermaal bestond er een sterke fibrose. In vier punctaten werden bij herbeoordeling enkele tumorcellen gevonden en bij de overige acht foutief negatieve punctaten kon geen oorzaak voor het falen van de cytologie worden gevonden.

## 8.7. Foutief positieve en foutief verdachte punctaten

- 8.7.1. In de jaren 1974-1978 waren er geen **foutief positieve** punctaten; geen enkel punctaat afkomstig van een benigne laesie kreeg de classificatie Papanicolaou V. In de mammatumorgroep van RRTI en ZZH bestaat de afspraak nooit een grote chirurgische ingreep te verrichten uitsluitend op grond van een positief cytologisch verslag. Volgens de regels van de triple diagnostiek is dit alleen toegestaan als het fysische onderzoek en/of de mammografie eveneens verdacht of positief zijn. Toch wordt door de cytoloog ieder positief verslag beschouwd als een definitieve diagnose, waarvoor hij de verantwoordelijkheid draagt. Vandaar de voorzichtigheid bij de beoordeling resulterend in een relatief groot aantal cytologische beoordelingen met Papanicolaou klasse III en IV. In de jaren na 1978 is toch driemaal ten onrechte een Papanicolaou klasse V afgegeven; éénmaal op een cystevocht en tweemaal op punctaten na radiotherapie. Het cystevocht bevatte veel bolvormige groepen epitheelcellen met grote maar weinig polymorfe kernen met duidelijk vergrote nucleoli. Hoewel het ontbreken van kernpolymorfie tot voorzichtigheid had moeten manen, werd toch de diagnose papillair carcinoom gesteld. Er werd lokale excisie verricht; bij het histologische onderzoek werd geen papillair carcinoom gevonden maar een papilloom.

De twee punctaten na radiotherapie bevatten een klein aantal duidelijk atypische cellen met sterk vergrote en hyperchromatische kernen. Bij het histopathologische onderzoek werd alleen atypie, zoals dit voorkomt na radiotherapie, gevonden; er was geen carcinoom aanwezig. In de periode 1974-1978 werd radiotherapie alleen toegepast bij inoperabele carcinomen. Radiotherapie heeft een nieuwe dimensie gekregen door de introductie van de mammasparende behandeling van het mammacarcinoom. Ook de cytologische punctie na radiotherapie heeft hierdoor meer betekenis gekregen voor het aantonen van tumorrest of recidief na een in opzet curatieve behandeling. Uit deze twee foutief positieve punctaten blijkt dat men grote voorzichtigheid moet betrachten bij de beoordeling van cellen afkomstig uit een bestraalde mamma. Bij de herbeoordeling van beide punctaten bleek dat het aantal atypische cellen te klein was en dat bovendien overtuigende kenmerken van maligniteit ontbraken, daarom had hierop geen Papanicolaou klasse V mogen worden afgegeven. Bevat een punctaat na radiotherapie een groot aantal cellen met duidelijk maligne kenmerken dan is er wel een zeker positieve cytologische diagnose mogelijk.

Degenen die de cytologische diagnostiek kritisch volgen hebben niet het recht deze drie foutief

positieve rapporten te gebruiken als argument om het cytologische onderzoek als methode voor de definitieve diagnostiek af te wijzen. Het betreft hier drie bijzondere gevallen; de betrouwbaarheid van de cytologische diagnostiek van onbehandelde solide tumoren wordt hierdoor niet aangetast. Overigens is ook het histopathologische onderzoek niet onfeilbaar. Het is bekend dat ook bij histopathologisch onderzoek van afwijkingen in de mamma wel eens ten onrechte de diagnose maligne aandoening is gesteld.

### 8.7.2. Foutief verdachte en zeer verdachte punctaten

In de periode 1974-1978 werden 21 punctaten van benigne laesies in de mamma ten onrechte als verdacht beoordeeld (Pap. III) en vijf ten onrechte als zeer verdacht (Pap. IV). Dit wordt weer gegeven in tabel VIII-9 gespecificeerd in punctaten afkomstig van het zuiderziekenhuis en van het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut.

Het blijkt dat 2.5% van het totale aantal benigne laesies (histologisch bevestigd of met een follow-up van twee jaar of langer) beoordeeld werd als verdacht en zeer verdacht voor maligniteit. Het is opvallend dat in de groep RRTI driemaal zoveel foutief verdachte/zeer verdachte punctaten zijn als in de groep ZZH. Dit verschil is statistisch significant. Bovendien zijn er bij de ZZH patiënten geen foutief zéér verdachte punctaten (Pap. IV), terwijl er bij de RRTI patiënten vijf punctaten zijn met Pap. IV, dit is 0.5% van het totale aantal benigne afwijkingen. Voor dit verschil is moeilijk een verklaring te vinden. Een verschil in de beoordeling is uitermate onwaarschijnlijk omdat alle punctaten door dezelfde personen zijn beoordeeld, waarbij geen onderscheid werd

Tabel VIII-9 FOUTIEF VERDACHTE EN ZEER VERDACHTE MAMMAPUNCTATEN

	Totale aantal benigne afwijkingen	Papanicolaou klasse		Totaal
		III	IV	
ZZH	441	5 (1.1%)	0 ( 0%)	5 (1.1%)
RRTI	612	16 (2.6%)	5 (0.8%)	21 (3.4%)
Totaal	1053	21 (2.0%)	5 (0.5%)	26 (2.5%)

Tabel VIII-10 BENIGNE LAESIES MET EEN VERDACHTE / ZEER VERDACHTE CYTOLOGIE

	Papanicolaou klasse		Totaal
	III	IV	
Met histologie:			
adenofibroom	4	-	4
fibrocysteuze mastopathie	11	5	16
subareolaire melkgangpapillomatose	1	-	1
mastitis (tbc)	1	-	1
Geen histologie:			
graviditeit	1	-	1
gynaecomastie	1	-	1
klinisch benigne (mastopathie)	2	-	2
Totaal	21	5	26

gemaakt naar herkomst van de preparaten. Tabel VIII-10 geeft een indeling naar de definitieve diagnoses bij deze verdachte en zeer verdachte punctaten.

#### 8.7.2.1. **Foutief zeer verdachte punctaten**

De vijf punctaten met Papanicolaou klassificatie IV blijken alle afkomstig te zijn van fibrocysteuze mastopathie. Bij deze punctaten kan het volgende commentaar worden gegeven:

Eén punctaat bevatte naast macrofagen en velden duidelijk benigne ductusepitheel, plaatselijk cilindrische cellen met grote en in grootte variërende hyperchromatische, soms ook wat onregelmatige kernen (Afb. K.18).

De differentiële diagnose was hier papilloom of papillair carcinoom, waarbij door de variatie in kerngrootte en door de soms ook onregelmatige kernen een papillair carcinoom het meest waarschijnlijk werd geacht. Bij het histologische onderzoek bleek er geen sprake te zijn van een papilloom of een papillair carcinoom. Er werd fibrocysteuze mastopathie gevonden, waarbij de atypische cellen afkomstig bleken te zijn van intraductale epitheel proliferatie. Ook achteraf blijft het moeilijk deze atypische cellen op cytologische kenmerken als benigne te interpreteren.

Het tweede punctaat bevatte slechts enkele groepen cellen, die echter een onregelmatige rangschikking toonden met sterke variatie in kerngrootte en ook anisomorfie van de kernen (Afb. K.17). In dit punctaat waren vrijwel geen bipolaire naakte kernen aanwezig en evenmin "normaal" epitheel. Het histologische onderzoek toonde het beeld van een fibrocysteuze mastopathie met proliferatie van atypisch epitheel.

De overige drie punctaten waren zeer celrijk. Ze bevatten veel bipolaire naakte kernen, verscheidene grote velden regelmatig gerangschikte duidelijk benigne cellen, vrij veel middelgrote compacte "drie-dimensionale" groepen cellen met vergrote enigszins polymorfe kernen, soms met nucleoli (Afb. K.15). Er waren bovendien kleine groepjes atypische cellen aanwezig met grote kernen, anisokaryose, hyperchromasie en relatief vrij veel cytoplasma. Deze punctaten zijn als zeer verdacht beoordeeld omdat er relatief weinig velden "normaal" epitheel aanwezig waren, een relatief groot aantal drie-dimensionale groepen en kleine groepjes sterk atypische cellen. Hoewel de bipolaire kernen een aanwijzing waren voor een benigne afwijking heeft de ongunstige verhouding tussen het aantal normale en het aantal atypische cellen zo zwaar gewogen dat deze punctaten als zeer verdacht voor maligniteit werden beschouwd. Zouden deze punctaten naast de bipolaire naakte kernen meer velden normaal epitheel hebben bevat en relatief minder drie-dimensionale groepen en kleine atypische veldjes, dan zou de cytologische beoordeling adenofibroom of mastopathie zijn geweest.

De drie-dimensionale groepen zijn vermoedelijk afkomstig van intraductale epitheel proliferatie terwijl de kleine groepjes atypische cellen met sterk vergrote kernen soms, maar niet altijd, in de coupes zijn terug te vinden als atypisch epitheel in kleinere klierbuisjes, onder andere bij scleroserende adenose.

8.7.2.2. **Foutief verdachte punctaten (Pap. III)** kwamen viermaal voor bij adenofibromen en 11 maal bij mastopathie. Deze 15 punctaten hebben de volgende kenmerken: ze zijn in het algemeen celrijk, ze bevatten bipolaire naakte kernen en velden benigne ductusepitheel; in enkele gevallen ook macrofagen en apocriene cellen. Ze tonen dus het beeld van een benigne laesie, mastopathie of adenofibroom. Naast deze benigne componenten zijn er echter in alle gevallen atypische cellen aanwezig met vergrote en hyperchromatische kernen, soms met nucleoli en met relatief vrij veel cytoplasma. In enkele gevallen zijn er ook compacte drie-dimensionale groepen atypische cellen aanwezig. Hoewel het een bekend feit is dat deze atypie bij mastopathie en adenofibroom kan voorkomen werden deze punctaten toch verdacht genoemd, in de meeste gevallen omdat het aantal atypische cellen te groot werd gevonden om enerzijds met zekerheid een benigne afwijking te diagnostiseren en anderzijds maligniteit uit te sluiten. Deze onzekerheid werd verscheidene malen in het cytologische verslag tot uitdrukking gebracht, bij-

voorbeeld op de volgende wijze: "Dit kan mastopathie zijn, maar maligniteit is niet geheel uitgesloten". Bij de herbeoordeling kregen twee punctaten van adenofibromen en zes punctaten van mastopathie een Papanicolaou klasse II. Vermoedelijk zou deze lagere Papanicolaou klassificatie geen praktische consequenties hebben gehad omdat er in verband met de aanwezige atypie toch zekerheidshalve lokale excisie zou zijn geadviseerd.

Eén foutief verdacht punctaat (Pap. III) kwam voor bij een patiënt met een subareolaire melkgangpapillomatose (pag.116). Bij deze punctie werd vocht verkregen met in het sediment macrofagen en afgeronde en papillaire groepen epitheelcellen, plaatselijk met vergrote en onregelmatige kernen. De cytologische diagnose was: cyste met papillomatose van de wand, maligniteit niet uitgesloten. Bij de herbeoordeling werd de Papanicolaou klasse III gehandhaafd (Afb. K.12). Bij een patiënt met mastitis tuberculosa werd in het mammapunctaat zeer atypisch ductusepitheel aangetroffen met grote en onregelmatige kernen. Bij de oorspronkelijke beoordeling domineerde deze atypie zo sterk dat de in het punctaat aanwezige necrose, lymphocyten en epithe-loïde cellen wel in het verslag werden genoemd maar niet als granulomateuze mastitis werden gedeut (pag. 108).

Bij de overige vier verdachte punctaten werd geen histologisch onderzoek verricht. Eén van deze puncties werd verricht tijdens de zwangerschap. Het is bekend dat de grote kernen van de acinuscellen als verdacht voor maligniteit kunnen worden beoordeeld. De tweede punctie werd verricht bij gynaecomastie. Het punctaat bevatte veel groepen mammaepitheel met in grootte en vorm variërende kernen. Bij de oorspronkelijke beoordeling was de conclusie: maligniteit niet geheel uitgesloten; punctie herhalen. Na zes weken werd de punctie herhaald; er waren toen geen aanwijzingen voor maligniteit. Het epitheel bij gynaecomastie heeft grotere kernen dan het benigne epitheel zoals dit wordt aangetroffen in mammapunctaten bij de vrouw. Men moet zich dit realiseren om foutief positieve diagnoses te voorkomen. De overige twee patiënten hadden klinisch het beeld van mastopathie; het mammografische onderzoek toonde geen aanwijzingen voor maligniteit. Beide punctaten bevatten benigne ductusepitheel, één bovendien apocriene cellen; ze bevatten bovendien de atypische cellen die boven werden beschreven bij mastopa-thie. Aangezien er klinisch en röntgenologisch geen aanwijzingen waren voor maligniteit, werd geen lokale excisie verricht. Dit bleek een juiste beslissing te zijn; in een follow-up periode langer dan vijf jaar werd geen maligniteit gevonden.

### 8.7.3. Literatuurgegevens betreffende foutief positieve punctaten

Uiteraard zijn alleen publicaties over grote series punctaten van belang. Tabel VIII-11 geeft een overzicht van de belangrijkste publicaties, waaraan de eigen resultaten zijn toegevoegd. Bij iedere publicatie zijn vermeld het totale aantal punctaten, het aantal benigne afwijkingen en carcinomen, het aantal foutief positieve punctaten en indien bekend ook het aantal foutief verdachte punctaten.

Het blijkt dat in vrijwel alle publicaties een klein aantal foutieve cytologische diagnoses voorkomt. Kreuzer en Boquoi (1981) hebben het materiaal van 18 auteurs samengevoegd en komen bij een totaal aantal van 18482 punctaten, waaronder 8607 maligne aandoeningen op 80 foutief positieve cytologische beoordelingen, dit is 0.8%. Het aantal foutief positieve cytologische diagnoses is dus klein. Tilde S. Kline geeft in een fraai artikel "Masquerades of Malignancy" (1981) een analyse van foutief verdachte cytologische diagnoses. Uitgangspunt is een serie van 4241 mammapunctaten, waaronder 432 carcinomen. Van de 3809 cytologisch benigne afwijkingen werden er 854 door histologisch onderzoek geverifieerd. Er waren geen foutief positieve verslagen; 62 punctaten van histologisch benigne afwijkingen werden echter foutief als "atypical or highly suggestive of carcinoma" beoordeeld. Dit betrof 33 maal mastopathie, waarbij de oorzaak van de foutief verdachte beoordeling lag in abnormale celrijkdome van het punctaat, atypische apocriene cellen en focaal atypische cellen die onregelmatig waren gerangschikt met anisonucleose en nucleoli. Bovendien werden negen adenofibromen als verdacht beoordeeld, vier pa-

pillomen, vier peri-areolaire ductale hyperplasieën, drie hyperplasieën tijdens de zwangerschap, vier gynaecomastieën en vijfmaal granulatiweefsel (viermaal vetnecrose en één organiserend haematoom). Het granulatiweefsel gaf diagnostische problemen door de aanwezigheid van macrofagen met onregelmatige kernen en nucleoli.

Dit artikel geeft een bevestiging van onze bevindingen. De belangrijkste oorzaak voor foutief verdachte cytologische diagnoses is atypie bij mastopathie en adenofibroom.

Tabel VIII-11 LITERATUURGEGEVENS BETREFFENDE FOUTIEF POSITIEVE EN FOUTIEF VERDACHTE PUNCTATEN

		Totaal aantal punctaten	Definitieve diagnose		Cytologie	
			Maligne	Benigne	Fout positief	Fout verdacht
Frable	1984	853	331	522	1 (0.2%)	13 (2.5%)
Kline	1981	4241	432	3809	0 (0.0)	62 (1.6)
Kreuzer et al.	1981	860	356	504	4 (0.8)	81 (16.1)
Schöndorf	1976	532	333	199	6 (3.0)	?
Zajdela	1975	2772	1745	1027	3 (0.3)	42 (4.0)
Zajcek et al.	1970	2077	1068	1009	1 (0.1)	28 (2.8)
Blonk	1985	1484	430	1054	0 (0.0)	26 (2.5)

## 8.8. Verdachte en zeer verdachte punctaten bij carcinomen

### 8.8.1. Inleiding

Uit ons materiaal blijkt dat minstens 70% van de punctaten van maligne aandoeningen zonder moeite met zekerheid positief wordt beoordeeld. Dit betreft punctaten die, hoe gevarieerd ook, zijn gekenmerkt door de aanwezigheid van een groot aantal cellen met grote kernen en duidelijke kernpolymorfie. Een klein aantal punctaten is moeilijker te beoordelen maar wordt uiteindelijk toch ook met zekerheid maligne genoemd. Zo komt het totale aantal zeker positieve punctaten in ons materiaal op 79.5% van de maligne aandoeningen. In een aantal punctaten van de resterende 20.5% van de maligne aandoeningen werden weliswaar abnormale cellen gesignaleerd; het is echter niet gelukt ze met zekerheid als maligne te duiden. Deze punctaten die als verdacht (Pap. III) en zeer verdacht (Pap. IV) voor maligniteit werden beoordeeld vormen tezamen 12.6%

Tabel VIII-12 CYTOLOGISCHE BEOORDELING VERDACHT EN ZEER VERDACHT BIJ MALIGNIE TUMOREN

Pap. klasse	RRTI		ZZH		Totaal (n=430)
	Histol. + (n=194)	Klin. + (n=88)	Histol. + (n=141)	Klin. + (n=7)	
III	13	1	10	-	24 ( 5.6%)
IV	19	4	6	1	30 ( 7.0%)
Totaal	32	5	16	1	54 (12.6%)

n = totale aantal maligne tumoren dat werd onderzocht



van het totale aantal maligne mamma-afwijkingen. Tabel VIII-12 geeft een specificatie van deze punctaten.

Bij de herbeoordeling bleek dat deze punctaten als volgt kunnen worden gekarakteriseerd: de kenmerken "groot", "polymorf" en "veel" ontbreken. De aanwezige atypische cellen hebben kernen die slechts weinig groter zijn dan de kernen in het benigne epitheel, er is minder kernpolymorfie en in een aantal gevallen is het aantal atypische cellen ook klein.

De volgende categorieën zijn te onderscheiden:

1. Celarme punctaten en punctaten waarin de cellen regressieve veranderingen tonen of bij het uitstrijken zijn beschadigd. Verscheidene malen was er een combinatie van deze kenmerken dus een celarm punctaat met beschadigde of regressief veranderde cellen. Tot deze groep behoren 14 punctaten (9 Pap. III en 5 Pap. IV).
2. Celrijke punctaten waarin echter het grootste deel van de cellen benigne is en bestaat uit velden regelmatig gerangschikt ductus epitheel; soms zijn er ook veel bipolaire naakte kernen en in enkele gevallen apocriene cellen en een groot aantal macrofagen. Temidden van deze benigne cellen bevindt zich een relatief klein aantal groepjes atypische cellen met vergrote of in grootte variërende kernen en meestal relatief vrij veel en goed begrensd cytoplasma. In deze gevallen is de cytologische differentiële diagnose tussen enerzijds mastopathie (of adenofibroom) met atypie en anderzijds carcinoom, waarbij het punctaat hoofdzakelijk benigne cellen uit de omgeving van de tumor bevat. Tot deze groep behoren eveneens 14 punctaten (9 Pap. III en 5 Pap. IV).
3. Celrijke punctaten die veel compacte drie-dimensionale groepen epitheel bevatten met kleine weinig polymorfe kernen, slechts sporadisch kleine groepjes atypische cellen met vergrote kernen en geen of vrijwel geen solitair gelegen atypische cellen. De differentiële diagnose is in deze gevallen tussen mastopathie met intraductale epitheel proliferatie (epitheliose) en kleincellig carcinoom. De diagnose carcinoom is moeilijk te stellen door het ontbreken van gedissocieerde tumorcellen, die bij kleincellige carcinomen het belangrijkste criterium voor maligniteit vormen. Tot deze groep behoren negen punctaten (2 Pap. III en 7 Pap. IV).
4. Twaalf punctaten (3 Pap. III en 9 Pap. IV) werden bij de herbeoordeling met zekerheid maligne geduid. Al deze punctaten tonen het beeld van een klein- of middelgrootcellig carcinoom met duidelijke dissociatie van de tumorcellen. De diagnose kon nu met zekerheid worden gesteld door de aanwezigheid van gedissocieerde tumorcellen, een criterium dat in de periode 1974-1978 blijkaar niet voldoende werd onderkend.
5. Twee punctaten vallen buiten bovenstaande rubrieken: een primair non-Hodgkin lymfoom van de mamma en een metastase van een plaveiselcelcarcinoom van de cervix. De lymfocyten van het lymfoom (van het lymfoblastaire type) toonden slechts geringe atypie. De metastase van het plaveiselcelcarcinoom was verweekt. Het punctaat bevatte veel necrose en slechts weinig herkenbaar atypisch plaatepitheel. Aangezien overtuigende cytologische kenmerken van maligniteit ontbraken werden deze beide punctaten geklassificeerd als Papanicolaou IV.
6. Twee punctaten waren niet beschikbaar voor herbeoordeling.

Tabel VIII-13 geeft het resultaat van de herbeoordeling van de verdachte en zeer verdachte punctaten. Uit deze tabel blijkt dat drie punctaten die oorspronkelijk Papanicolaou klasse III hadden bij de herbeoordeling als Papanicolaou II werden geklassificeerd. Deze drie punctaten behoren tot groep twee met veel benigne epitheel, macrofagen en slechts een klein aantal groepjes atypische cellen. Bij de herbeoordeling werden ze geduid als mastopathie (of adenofibroom) met atypie. De 12 punctaten die als zeker maligne werden herbeoordeeld vormen 22% van het totale aantal verdachte/zeer verdachte punctaten. Op blz. 131 werd reeds gerefereerd dat Kreuzer en Zajicek bij de herbeoordeling van 100 verdachte punctaten op 40% zeker positieve kwamen.

Tabel VIII-13 HERBEOORDELING VAN DE VERDACHTE EN ZEER VERDACHTE PUNCTATEN BIJ MALIGNIE TUMOREN

Oorspronkelijke beoordeling	Herbeoordeling Papanicolaou klasse						Totaal
	I	II	III	IV	V	?	
Pap. III	-	3	11	7	3	-	24
Pap. IV	-	-	3	16	9	2	30
Totaal	-	3	14	23	12	2	54

(? = niet beschikbaar voor herbeoordeling)

8.8.2. Tabel VIII-14 geeft een overzicht van het aantal verdachte punctaten in enkele belangrijke publicaties. Het blijkt dat er een grote variatie is van het extreem lage percentage van 3.0% bij Zajdela tot het zeer grote aantal van 24.5% bij Kline. Ons aantal van 12.6% lijkt een redelijk gemiddelde.

8.8.3. **Het zoeken naar objectieve criteria**

Het zou interessant zijn als de criteria van maligniteit door metingen geobjectiveerd zouden kunnen worden en als op deze wijze verdachte punctaten met zekerheid als positief of negatief beoordeeld zouden kunnen worden.

Tabel VIII-14 LITERATUUR GEGEVENS OVER DE RESULTATEN VAN HET CYTOLOGISCHE MAMMA-ONDERZOEK

		totale aantal punctaten	definitieve diagnose benigne	fout +	fout ±	goed -	Pap 0	definitieve diagnose Carcinoom	goed +	goed ±	fout -	Pap 0
Frable	1984	854	522	1 (0,2%)	13 (2,5%)	469 (89,8%)	39 (7,5%)	332	269 (81,0%)	29 (8,8%)	27 (8,1%)	7 (2,1%)
Kline	1979	3485	3177	0	60 (1,9%)	3117 (98,1%)	?	368	240 (65,2%)	89 (24,2%)	35 (9,5%)	4 (1,1%)
Kreuzer c.s.	1981	860	504	4 (0,8%)	81 (16,1%)	419 (83,1%)	?	356	256 (71,9%)	59 (16,6%)	41 (11,5%)	?
Zajdela	1975	2772	1027	3 (0,3%)	42 (4,1%)	916 (89,2%)	66 (6,4%)	1745	1539 (88,2%)	54 (3,1%)	63 (3,6%)	89 (5,1%)
Zajicek c.s.	1970	2077	1009	1 (0,1%)	28 (2,8%)	846 (83,8%)	134 (13,3%)	1068	823 (77,1%)	139 (13,0%)	73 (6,8%)	33 (3,1%)
Blonk	1985	1483	1053	0	26 (2,5%)	911 (86,5%)	116 (11,0%)	430	342 (79,5%)	54 (12,6%)	23 (5,3%)	11 (2,6%)

### 8.8.3.1. DNA metingen

Boquoi c.s. (1975) verrichtten DNA metingen op celkernen in 20 mammapunclaten (vier cytologisch benigne, twee verdacht en 14 maligne). De twee verdachte punctaten waren afkomstig van een adenofibroom en een papillair carcinoom, beide bevestigd door histologisch onderzoek. Het bleek dat de vier cytologisch negatieve punctaten, afkomstig van histologisch benigne tumoren een diploïde of diploid tot tetraploïde DNA verdeling hadden. De twee verdachte punctaten toonden ook dit DNA patroon, hoewel het ene punctaat van een benigne tumor en het andere van een carcinoom afkomstig was. Carcinomen met geringe kernpolymorfie toonden een DNA histogram met een piek in het diploïde tot hyperdiploïde gebied, terwijl carcinomen met sterke kernpolymorfie gekenmerkt waren door polyploïde DNA waarden, door een grote spreiding of door aneuploidie.

De auteurs concluderen dat het niet mogelijk is door DNA metingen benigne laesies te onderscheiden van carcinomen omdat het DNA patroon in een aantal benigne en maligne tumoren identiek bleek te zijn. Deze conclusie betreft uiteraard dit beperkte onderzoek van slechts 20 mammapunclaten.

Dit is slechts één voorbeeld van het grote aantal publicaties dat is verschenen op dit gebied.

### 8.8.3.2. Planimetrisch onderzoek

Planimetrisch onderzoek van cellen in uitstrijk- en deppreparaten kan op betrekkelijk eenvoudige wijze worden uitgevoerd met een grafisch tablet. Het microscopische beeld wordt op dit grafische tablet geprojecteerd door middel van een tekenprisma. Met een lichtpen volgt men de contouren van kernen en cytoplasma. Dit wordt door het apparaat geregistreerd en met behulp van een computer kunnen perimeter en oppervlak worden berekend alsmede de gemiddelde waarden en standaard deviaties voor de cellen die per preparaat worden gemeten.

#### Kernmetingen

Cornelisse c.s. (1981) verrichtten dit onderzoek op deppreparaten van biopten van 103 mamma-carcinomen en 173 benigne afwijkingen. De preparaten waren gekleurd volgens MGG, per preparaat werden 100 kernen gemeten, waaruit een gemiddeld kernoppervlak per preparaat werd berekend. Het grootste deel van de benigne afwijkingen had een gemiddeld kernoppervlak liggend tussen 60 en 100  $\mu\text{m}^2$  met een piek bij 80  $\mu\text{m}^2$ . Slechts vijf benigne afwijkingen hadden een hogere waarde dan 110  $\mu\text{m}^2$ . De carcinomen toonden een brede spreiding van 60 tot 230  $\mu\text{m}^2$ . Door de grote spreiding bij de carcinomen was er een grote overlapping tussen de benigne en maligne groep. Werd naast het gemiddelde kernoppervlak ook het maximum kernoppervlak en het percentage kernen groter dan 200  $\mu\text{m}^2$  bij het onderzoek betrokken dan was het mogelijk te discrimineren tussen 60% van de carcinomen en 95% van de benigne afwijkingen.

Aangezien de punctaten die diagnostische problemen geven in het algemeen kleincellige tumoren betreffen kan de meting van het gemiddelde kernoppervlak geen belangrijke bijdrage leveren voor de diagnostiek. De verdachte punctaten bevinden zich in het gebied van de overlapping van benigne laesies en carcinomen.

#### Kern en cytoplasmametingen

Gebruikmakend van dezelfde methode verrichtten Boon, Trott c.s. (1982) morphometrisch onderzoek op cellen in mammapunclaten, waarbij niet alleen de kernen werden gemeten maar ook het cytoplasma. Uit metingen verricht op een leerset van 36 punctaten van histologisch bewezen benigne afwijkingen en 36 punctaten van histologisch bewezen carcinomen bleek dat twee variabelen, de gemiddelde kernafmeting en de standaarddeviatie van de kern-cytoplasma verhouding essentieel waren voor de discriminatie van de beide groepen. Het ging dus niet om de gemiddelde kern-cytoplasma verhouding maar om de standaarddeviatie hiervan, die een maat is voor de variatie van de kern-cytoplasma verhouding per punctaat. Bij de cytoplasmameting wer-

den ook naaktkernige cellen gemeten; de contour van de kern werd tweemaal omschreven en de kern-cytoplasma verhouding was dan uiteraard één. Gebruikmakend van de gemiddelde kernafmeting en de standaarddeviatie van de kern-cytoplasma verhouding werd een classificatieregel opgesteld. De kans op maligniteit werd uitgedrukt in een getal van 0.00 tot 1.00. Het grootste deel van de benigne laesies bevond zich in het gebied kleiner dan 0.10, het grootste deel van de maligne laesies in het gebied groter dan 0.90. Helaas bevinden zich echter een aantal benigne en maligne laesies verspreid tussen deze uiterste waarden. Dit gold in sterke mate voor een serie van 33 verdachte punctaten, afkomstig van 23 carcinomen en tien benigne laesies, waarbij een sterke overlapping bleek te bestaan.

Legt men de grens bij 0.90 dan wordt 30% van de benigne gevallen als maligne geïdentificeerd, legt men de grens bij 0.95 dan zijn er geen foutief positieve uitkomsten, echter wel een groot aantal foutief negatieve. De classificatieregel kan in bepaalde gevallen de diagnostiek steunen; het is helaas ook deze auteurs niet gelukt het probleem van de verdachte punctaten op te lossen.

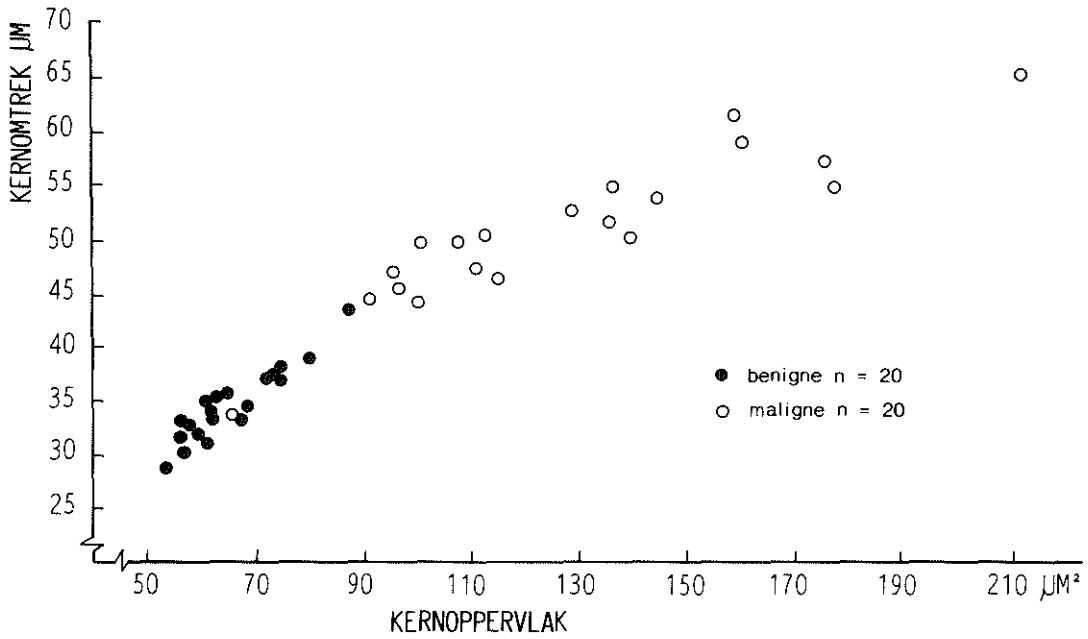
### Eigen onderzoek

Wij hebben zelf een oriënterend onderzoek gedaan waarbij eveneens kern- en cytoplasmametingen werden verricht. Dit onderzoek werd verricht door W. Suykerbuyk als afstudeeropdracht

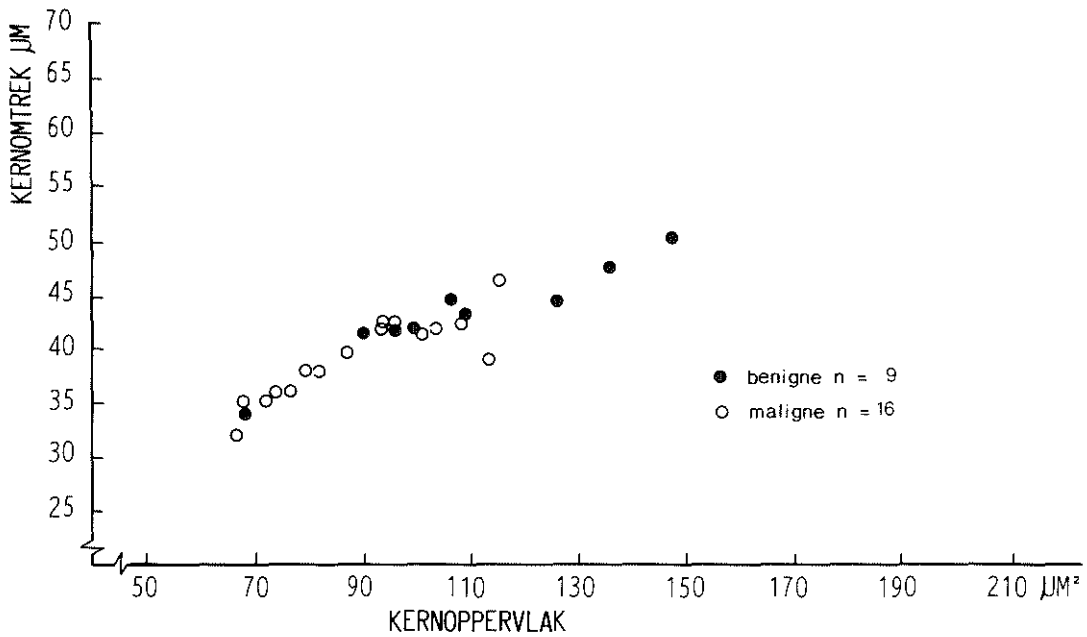
	duidelijke punctaten			verdachte punctaten		
	benigne	maligne	Wilcoxon	benigne	maligne	Wilcoxon
	n = 20	n = 20	p	n = 9	n = 16	p
<b>kernoppervlak</b>						
$\bar{x}$	65	128	0,000	109	90	0,06
S	19	44	0,000	33	29	0,34
max	125	302	0,000	206	189	0,11
min	30	54	0,000	50	39	0,06
<b>kernomtrek</b>						
$\bar{x}$	35	51	0,000	43	40	0,06
S	5,3	9,5	0,000	6,8	6,7	0,76
max	51	85	0,000	60	58	0,24
min	23	34	0,000	29	26	0,10
<b>Shape-factor</b>						
$\bar{x}$	0,67	0,60	0,001	0,71	0,70	0,78
S	0,087	0,101	0,002	0,084	0,082	0,80
max	0,85	0,80	0,008	0,88	0,88	0,76
min	0,45	0,33	0,000	0,44	0,47	0,63
<b>N/C-ratio</b>						
$\bar{x}$	0,53	0,48	0,01	0,50	0,56	0,11
S	0,105	0,110	0,04	0,109	0,100	0,73
min	0,35	0,30	0,04	0,31	0,40	0,55

Tabel VIII-15 Gemiddelde waarden van de serie zeker positieve en zeker negatieve cytologische punctaten (duidelijke punctaten) en van 25 verdachte punctaten (histologische diagnose 9 maal benigne, 16 maal maligne). Tevens zijn de P-waarden gegeven van de Wilcoxon-toets.

( $\bar{x}$  = gemiddelde waarde, S = standaard afwijking, max = maximale, min = minimale waarde).



Figuur VIII-1. Scatterdiagram relatie (gemidd.) kernoppervlak - (gemidd.) kernomtrek van 20 duidelijk benigne en 20 duidelijk maligne punctaten.



Figuur VIII-2. Scatterdiagram relatie (gemidd.) kernoppervlak - (gemidd.) kernomtrek van 25 verdachte punctaten waarvan er 9 benigne en 16 maligne bleken te zijn.

voor het examen HBO-B analistenopleiding, biologische richting. Het onderzoekmateriaal bestond uit 20 punctaten van histologisch bewezen carcinomen (Pap. V), 20 punctaten van histologisch bevestigde benigne laesies (Pap. I en II) en 25 verdacht/zeer verdachte punctaten (20 Pap. III en 5 Pap. IV) afkomstig van negen benigne laesies en 16 carcinomen, alle histologisch bevestigd. Aangezien naaktkernige cellen geen cytoplasma meer hebben werden ze van de cytoplasmameting uitgesloten. Bij de 20 punctaten van carcinomen en 20 punctaten van benigne laesies, die als leerset werden gebruikt bedroeg het aantal gemeten kernen 75 per preparaat en het aantal cytoplasmametingen 25 per preparaat; ze werden ad random gemeten. In de verdachte/zeer verdachte punctaten werden alleen atypische cellen gemeten. In principe werden eveneens 75 kern- en 25 cytoplasmametingen per preparaat verricht. Dit lukte echter niet in alle gevallen omdat enkele preparaten te weinig cellen bevatten.

Tabel VIII-15 toont de gemiddelde waarden van 16 kenmerken van de benigne en maligne preparaten uit de leerset en de testset. Figuur VIII-1 en 2 tonen in scatter diagrammen langs de horizontale as het gemiddelde kernoppervlak en langs de verticale as de gemiddelde kernomtrek. Het blijkt dat in de groepen Pap. III/Pap. IV uitsluitend lagere meetwaarden voorkomen. De 20 maligne en 20 benigne preparaten uit de leerset verschillen duidelijk op praktisch alle kenmerken. Het sterkst zijn de verschillen echter bij kernomtrek en kernoppervlak. Een grote overlapping in waarneming is er bij het minimale kernoppervlak, de standaarddeviatie van de kernomtrek en alle kern-cytoplasma kenmerken. De cellen afkomstig van benigne laesies hebben gemiddeld een kleiner kernoppervlak, een kleinere omtrek, een kleinere spreiding in oppervlak en omtrek, een kleinere kern-cytoplasmaverhouding en ook een kleinere spreiding in kern-cytoplasmaverhouding dan de cellen in de preparaten afkomstig van carcinomen. Opmerkelijk is dat bij de testreeks van 25 oorspronkelijk als verdacht/zeer verdacht beoordeelde punctaten bijna het omgekeerde het geval is. De kernen in de negen Pap. III preparaten, afkomstig van benigne laesies, hebben gemiddeld een grotere omtrek en een groter oppervlak dan de kernen in de 16 Pap. III en IV preparaten afkomstig van carcinomen. De verschillen zijn echter niet significant bij deze kleine aantallen. Deze eigenaardige bevinding kan als volgt worden verklaard: De verdachte punctaten afkomstig van benigne laesies tonen voor een groot deel het beeld van "mastopathie of adenofibroom met plaatselijk atypie van het epitheel". Ze bevatten velden benigne epitheel, die in verband met hun normale aspect niet zijn gemeten en groepjes atypische cellen met duidelijk vergrote kernen. Alleen deze groepjes atypische cellen met vergrote kernen werden gemeten. Deze punctaten komen ook voor in de groep verdachte/zeer verdachte punctaten afkomstig van carcinomen. Ze vormen hiervan groep 2 (pag.137); men mag verwachten dat ze dezelfde meetwaarden opleveren als de verdachte "benigne" punctaten. Bij de verdachte/zeer verdachte punctaten afkomstig van carcinomen komt echter ook een aantal punctaten voor met compacte driedimensionale groepen atypische cellen met kleine kernen. Dit is groep 3 op pag. 137. Deze punctaten zullen lagere meetwaarden opleveren, lager dan de verdachte "benigne" punctaten.

In ons onderzoek blijkt de standaarddeviatie van de kerncytoplasmaverhouding geen belangrijke discriminerende factor te zijn, in tegenstelling tot de bevindingen van Boon, Trott c.s. (1982). Dit verschil berust vermoedelijk op het feit dat in ons onderzoek geen naakte kernen zijn gemeten. Carcinomen bevatten relatief veel naaktkernige cellen. Indien deze bij de cytoplasmameting en de berekening van de kern-cytoplasmaverhouding worden betrokken heeft dit een grote variatie tot gevolg en dus een hogere waarde voor de standaarddeviatie.

Wij hebben alleen een oriënterend onderzoek verricht. Het aantal gemeten preparaten was te klein om tot een definitieve conclusie te leiden. De voorlopige indruk is evenwel dat het niet is te verwachten dat kern- en cytoplasmametingen zoals die door ons werden uitgevoerd een belangrijke bijdrage kunnen leveren voor de beoordeling van verdachte punctaten. De subjectieve waarneming dat de diagnostische problemen speciaal voorkomen bij kleincellige carcinomen kon echter door dit onderzoek worden geobjectiveerd.

#### 8.8.4. **Monoclonale antilichamen**

Na de bespreking van de DNA-metingen en van de morfometrie volgt nu een korte uiteenzetting over immunocytochemische methoden met monoclonale antilichamen voor het herkennen van tumorcellen. Monoclonale antilichamen zijn al met succes toegepast voor het aantonen van metastasen. Ghosh c.s. (1983) gebruikten drie monoclonale antilichamen: anti-CEA, anti Ca 1 en anti HMFG-2 voor het opsporen van maligne cellen in pleura- en ascitesvocht. Ca 1 is een antigeen dat uit verscheidene maligne tumoren is geïsoleerd, HMFG-2 (human milk fat globule factor) is een antigeen dat voorkomt op de membraan van melkvetbolletjes en bovendien op de celmembranen van verscheidene maligne tumoren. Het gelukte hun in een aantal gevallen maligne cellen aan te tonen die bij het gewone cytologische onderzoek niet waren herkend. Redding c.s. (1983) gebruikten anti-EMA met succes voor het aantonen van micrometastasen van mammacarcinoom in beenmergpunctaten. EMA is een membraan antigeen voorkomend op mamma-epitheel.

Er worden uiteraard andere eisen gesteld als het niet gaat om metastasen maar om het onderscheid tussen benigne en maligne mamma-epitheel in mammapunctaten. Holley c.s. (1983) pasten de kleuring met het Ca 1 antilichaam toe op 86 mammapunctaten (33 carcinomen en 53 benigne laesies). Zij hadden geen succes: het aantal foutief positieve reacties was 47.2% en het aantal foutief negatieve bedroeg 36.4%. Dit teleurstellende resultaat mag geen aanleiding zijn om de moed te verliezen. De research op het gebied van de monoclonale antilichamen is nog volop in ontwikkeling; er is in de toekomst nog veel van te verwachten. In een recente publicatie toont Nap (1984) aan dat bij incubatie met een monoclonaal antilichaam dat monospecifiek is voor carcino-embryonaal antigeen ongeveer de helft van 92 onderzochte mammacarcinomen positief was terwijl adenofibromen en mastopathische laesies negatief waren. De uitkomst van dit immuun histologische onderzoek biedt de mogelijkheid althans een deel van de mammacarcinomen te onderscheiden van benigne processen.

- 8.8.5. Aan het slot van de bespreking van foutief negatieve, foutief positieve en verdachte punctaten toont het volgende overzicht de factoren die het resultaat van het cytologische onderzoek ongunstig beïnvloeden.

##### 1. **De punctietechniek**

- Gebrek aan ervaring wat betreft het punteren en het uitstrijken van het punctaat.
- Te oppervlakkige punctie.
- Een kleine tumor (< 1cm) of een tumor die klein is in verhouding tot de afmeting van de mamma.
- Mastopathische veranderingen die de tumor omgeven.
- Fibrose in en in de omgeving van de tumor.

##### 2. **De cytologische beoordeling**

- Gebrek aan ervaring.
- Celarme preparaten.
- Kapotgestreken cellen.
- Veel benigne epitheel en relatief weinig maligne cellen.
- Kleincellige tumoren.
- Cellen van het apocriene type waarvan maligniteit moeilijk is vast te stellen.
- Atypie bij mastopathie en adenofibroom.
- Pseudopapillaire groepen in vocht uit cysten en ductectasieën.

## 8.9. Evaluatie van het cytologische onderzoek

8.9.1. Vergelijking van de punctaten uit het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut en het Zuiderziekenhuis.

### 8.9.1.1. Sensitiviteit

De resultaten van de cytologische diagnostiek zijn in de vorm van sensitiviteitsberekeningen in hoofdstuk VI en VII voor de patiënten van ZZH en RRTI afzonderlijk vermeld.

In tabel VIII-16 worden deze gegevens nu naast elkaar geplaatst om vergelijking mogelijk te maken. De resultaten bij de RRTI patiënten zijn weergegeven voor de gehele groep klinisch en histologisch maligne tumoren en apart voor de histologisch bevestigde maligne tumoren. Deze verdeling is niet gemaakt voor de ZZH punctaten omdat er hierbij slechts zeven punctaten zonder histologische bevestiging waren. De punctaten van het ZZH kunnen dus worden vergeleken met de groep histologisch bevestigde RRTI punctaten. De punctaten van de histologisch bevestigde tumoren zijn voor de RRTI patiënten gesplitst in twee groepen: punctie verricht door de cytoloog (punctie B) en door anderen (punctie A). Deze splitsing is voor de ZZH punctaten niet gemaakt omdat in deze groep het aantal puncties verricht door minder ervarenen klein is. Voor

Tabel VIII-16 SENSITIVITEIT VAN HET CYTOLOGISCHE ONDERZOEK, RRTI + ZZH

Sensitiviteit bij	Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut					Zuiderziekenhuis	
	Histol.	Alleen histologisch bewezen maligne				Totaal	Zonder Pap. 0
	+ Klin. maligne	Punctie B + A	Punctie B	Punctie A	Punctie A zonder Pap. 0		
Pap. klasse V	78.4 %	73.7 %	76.2 %	65.5 %	73.1 %	81.1 %	83.4 %
" " IV + V	86.5 %	83.5 %	86.2 %	75.5 %	84.6 %	86.5 %	88.3 %
" III + IV + V	91.5 %	90.2 %	93.1 %	82.7 %	92.3 %	93.3 %	95.2 %
Totale aantal maligne tumoren	282	194	130	58	52	148	145

Tabel VIII-17 LITERATUUROVERZICHT VAN DE SENSITIVITEIT VAN DE CYTOLOGISCHE DIAGNOSTIEK

		Totale aantal carcinomen	Sensitiviteit	
			Zeker positief	Verdacht en positief
Zajicek c.s.	1970	1068	77.0 %	90.1 %
Zajdela	1975	1745	88.2 %	91.3 %
Schöndorf	1976/1978	307	92.2 %	98 %
Kline	1979	368	65.9 %	89.4 %
Kreuzer	1981	356	71.9 %	88.5 %
Frable	1984	332	81.0 %	89.8 %
Blonk	1985	342	77.3 %	91.5 %



de groep RRTI patiënten gepuncteerd door minder ervarenen en voor de ZZH patiënten is de sensitiviteit ook berekend na aftrek van de technisch mislukte puncties (Pap. 0).

Uit de tabel blijkt dat de resultaten in de ZZH groep beter zijn dan in de RRTI groep als geheel. Wordt de RRTI groep echter gesplitst in punctaten verricht door de cytoloog en punctaten verricht door anderen dan is er voor de door de cytoloog verrichte puncties nauwelijks verschil tussen RRTI en ZZH. Dit geldt voor de sensitiviteit van Pap. III - V; er blijft echter wel verschil bestaan in sensitiviteit berekend voor Papanicolaou klasse V alléén. In de RRTI groep is het aantal zeker positieve punctaten kleiner en zijn er relatief meer verdachte punctaten. Dit verschil is echter niet statistisch significant.

Tabel VIII-17 geeft ter vergelijking sensitiviteitsberekeningen uit enkele belangrijke publicaties. De sensitiviteit is berekend voor mammapunctaten die zeker positief zijn voor maligniteit en voor de combinatie van verdacht en zeker positief. Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen Papanicolaou klassen III en IV. De resultaten van het eigen onderzoek zijn eveneens in deze tabel vermeld. Hiervoor is genomen de combinatie van de histologisch bevestigde carcinomen van het RRTI en van de ZZH groep; in totaal 342 maligne tumoren. Onze resultaten blijken goed overeen te komen met die uit andere centra, vooral als men de totale groep "verdacht en zeker positief" beschouwd. Bij Schöndorf is de sensitiviteit extreem hoog. Hier tegenover staat echter een aantal foutief positieve punctaten van 3%.

#### 8.9.1.2. Specificiteit

Ter vergelijking van de specificiteit van de cytologische mammapuncties bij de RRTI en ZZH patiënten zijn de betreffende gegevens vermeld in tabel VIII-18. Hieruit blijkt dat ook wat betreft de specificiteit de uitkomsten bij het ZZH beter zijn dan bij de RRTI punctaten. Dit geldt niet voor de zeker maligne punctaten (Pap. klasse V) omdat hierbij geen foutief positieven waren. Het verschil is duidelijk bij Pap. klasse IV: bij de ZZH-groep geen foutief zeer verdachte punctaten en bij de RRTI-groep vijf. Ook in Papanicolaou klasse III heeft de RRTI-groep meer foutief verdachte punctaten dan het ZZH.

Tabel VIII-18 SPECIFICITEIT VAN DE MAMMACYTOLOGIE

Specificiteit	RRTI	ZZH
Alleen Pap. V positief	100 %	100 %
Pap. IV + V "	99.2 %	100 %
Pap. III, IV, V "	96.6 %	98.9 %
Aantal benigne laesies	612	441

Tabel VIII-19 LITERATUUROVERZICHT VAN DE SPECIFICITEIT VAN DE CYTOLOGISCHE DIAGNOSTIEK

		Totale aantal benigne afwijkingen	Specificiteit voor	
			Alleen fout positief	Fout positief en fout verdacht
Zajicek c.s.	1970	1009	99.9 %	97.1 %
Zajdela	1975	1027	99.7 %	95.6 %
Kline	1979	3177	100 %	98.1 %
Kreuzer	1981	504	99.2 %	83.1 %
Frale	1984	522	99.8 %	97.3 %
Blonk	1985	1053	100 %	97.5 %

De verschillen in specificiteit tussen RRTI en ZZH zijn statistisch significant.  
Tabel VIII-19 geeft een literatuur-overzicht van de specificiteit van de cytologische diagnostiek.

### 8.9.1.3. Voorspellende waarde

Het grotere aantal fout verdachte en zeer verdachte punctaten bij de RRTI-patiënten beïnvloedt uiteraard ook de voorspellende waarde weergegeven in tabel VIII-20. In de ZZH-groep is de voorspellende waarde van Papanicolaou klassen IV 100% en in de RRTI-groep 79.1%. Ook hier dient weer te worden opgemerkt dat de betekenis van de berekening van de voorspellende waarde wordt beperkt door het grote aantal patiënten met een follow-up korter dan twee jaar, dat van het onderzoek is uitgesloten.

Tabel VIII-20 VOORSPELLENDE WAARDE VAN DE MAMMACYTOLOGIE

	RRTI	ZZH
Voorspellende waarde bij:		
Alleen Pap. V positief	100 %	100 %
Pap. IV + V "	97 %	100 %
Pap. III, IV, V "	89.3 %	96.5 %
Voorspellende waarde van:		
Alleen Pap. IV	79.1 %	100 %
Alleen Pap. III	44.8 %	66.7 %

### 8.9.2. De jaren 1979-1983

De periode 1974-1978 waarover dit onderzoek werd verricht ligt al weer vrij ver achter ons. De prestaties van de cytologische diagnostiek kunnen inmiddels zijn veranderd. Om dit na te gaan werd een onderzoek gedaan over de afgelopen vijf jaar, de periode 1979-1983. Dit onderzoek bleef beperkt tot punctaten van mamma-afwijkingen waarbij histologisch onderzoek werd verricht. Er zijn dus geen follow-up gegevens over benigne laesies zonder histologisch onderzoek. Het aantal lokale excisies van benigne laesies was al klein in de periode 1974-1978, het is de volgende vijf jaar nog sterk verminderd (45% van het totale aantal geopereerde mamma-afwijkingen in 1974-1978 en 28% in 1979-1983).

In tabel VIII-21 zijn de gegevens over de twee vijf-jaars perioden naast elkaar geplaatst voor het RRTI en voor het ZZH afzonderlijk. Het blijkt dat de sensitiviteit niet is veranderd noch voor het RRTI, noch voor het ZZH. Het wat betere resultaat bij de ZZH groep in vergelijking met de RRTI groep is eveneens constant gebleven.

Berekening van de specificiteit heeft geen zin omdat er zo weinig histologisch bevestigde benigne laesies zijn. Bij het grootste deel van de benigne afwijkingen vond geen chirurgie plaats, ze zijn dus niet in de tabel verwerkt.

Tabel VIII-21 VERGELIJKING CYTOLOGISCH ONDERZOEK 1974-1978 en 1979-1983

Pap.	RRTI 1974 - 1978			1979 - 1983		
	Histologische diagnose					
klasse	Benigne	Maligne	Totaal	Benigne	Maligne	Totaal
0	16	6 ( 3.1%)	22	3	5 ( 2.3%)	8
I-II	112	13 ( 6.7%)	125	71	16 ( 7.3%)	87
III	14	13 ( 6.7%)	27	8	19 ( 8.6%)	27
IV	5	19 ( 9.8%)	24	2	15 ( 6.8%)	17
V	-	143 (73.7%)	143	3	165 (75.0%)	168
Totaal	147	194	341	87	220	307
		Pap. III-V = 90.2%			Pap. III-V = 90.4%	

Pap.	ZZH 1974 - 1978			1979 - 1983		
	Histologische diagnose					
klasse	Benigne	Maligne	Totaal	Benigne	Maligne	Totaal
0	10	2 ( 1.4%)	12	1	1 ( 0.5%)	2
I-II	116	6 ( 4.3%)	122	78	8 ( 3.6%)	86
III	3	10 ( 7.0%)	13	8	16 ( 7.2%)	24
IV	-	6 ( 4.3%)	6	-	16 ( 7.2%)	16
V	-	117 (83.0%)	117	-	181 (81.5%)	181
Totaal	129	141	270	87	222	309
		Pap. III-V = 94.3%			Pap. III-V = 95.9%	

### 8.9.3. Externe herbeoordeling

Alle foutief negatieve punctaten en alle verdachte punctaten zijn intern herbeoordeeld. De uitkomst hiervan is besproken in hoofdstuk VI en VII en in dit hoofdstuk onder de punten 8.6, 8.7 en 8.8. Een aantal van 50 punctaten is ook extern herbeoordeeld, waarbij Prof. Dr. P. Lopes Cardozo en zijn medewerkers, die de herbeoordeling hebben verricht niet over klinische gegevens beschikten behalve de leeftijd van de patiënten. Tabel VIII-22 geeft het resultaat, waarbij zijn weergegeven de oorspronkelijke beoordeling, de interne en externe herbeoordeling en de uiteindelijke diagnose maligne tumor of benigne afwijking.

Het blijkt dat de externe herbeoordeling een andere "drempelwaarde" heeft. Van de 32 punctaten afkomstig van carcinomen, die oorspronkelijk als foutief negatief, verdacht of zeer verdacht werden beoordeeld waren er 17 bij de externe herbeoordeling zeker positief (Pap. V). Dit houdt dus een duidelijke verbetering in vergeleken met de oorspronkelijke beoordeling. Hiertegenover staat echter de herbeoordeling van de punctaten afkomstig van benigne laesies. Van de 19 punctaten afkomstig van benigne afwijkingen, die oorspronkelijk Papanicolaou klasse III en IV hadden gekregen werden er zes ten onrechte herbeoordeeld als zeker maligne (Pap. V). Over de oorzaak van dit verschil in beoordeling kan het volgende worden opgemerkt:

- a. Bij beslissingen, die berusten op subjectieve interpretatie van een aantal waarnemingen bestaat er altijd een relatie tussen sensitiviteit en specificiteit. Bij toename van de sensitiviteit neemt de specificiteit af en omgekeerd.

Tabel VIII-22 INTERNE EN EXTERNE HERBEOORDELING VAN DE FOUTIEF NEGATIEVE EN DE VERDACHTE CYTOLOGISCHE PUNCTATEN

I. Foutief negatieve en verdachte/zeer verdachte punctaten bij 31 histologisch bevestigde carcinomen

Oorspronkelijke beoordeling		Interne herbeoordeling	Externe herbeoordeling				
			I-II	III	IV	V	
Pap. I/II	8	I/II	5	1	1	3	-
		III	1	1	-	-	-
		IV	-	-	-	-	-
		V	2	-	-	-	2
Pap. III	12	I/II	1	1	-	-	-
		III	7	3	-	-	4
		IV	3	-	-	1	2
		V	1	-	1	-	-
Pap. IV	11	I/II	-	-	-	-	-
		III	1	-	-	1	-
		IV	6	-	-	1	5
		V	4	-	-	-	4
Totaal	31	31	6	2	6	17	

II. Foutief verdachte punctaten bij 19 histologisch bevestigde benigne processen

Oorspronkelijke beoordeling		Interne herbeoordeling	Externe herbeoordeling				
			I-II	III	IV	V	
Pap. III	14	I/II	12	8	-	2	2
		III	2	1	1	-	-
		IV	-	-	-	-	-
		V	-	-	-	-	-
Pap. IV	5	I/II	2	1	-	-	1
		III	-	-	-	-	-
		IV	3	-	-	-	3
		V	-	-	-	-	-
Totaal	19	19	10	1	2	6	

b. In het Academisch Ziekenhuis te Leiden wordt altijd vriescoupe-onderzoek verricht ook al is de uitslag van het cytologische onderzoek zeker maligne. Dit vermindert het risico voor de cytoloog. In het Zuiderziekenhuis en de Dr. Daniël den Hoed Kliniek wordt een groot aantal mammacarcinomen geopereerd zonder voorafgaand histologisch onderzoek, dus uitsluitend op de cytologische diagnose zeker maligne in combinatie met positief fysisch onderzoek en/of mammografie. De cytoloog is zich bij zijn beoordeling voortdurend bewust van de consequentie bij een foutief positieve diagnose de patiënt te schaden door een onnodig grote chirurgische ingreep.

- c. Bovendien is er een verschil in benadering. Wij vragen ons bij de beoordeling van een cytologisch preparaat af: "Kunnen deze cellen nog benigne zijn?". Lopes Cardozo vraagt zich af: "zijn dit maligne cellen, moet hier een vriescoupe onderzoek gebeuren?".

#### 8.10. De triple diagnostiek

De triple diagnostiek, de combinatie van fysisch onderzoek, mammografie en punctiecytologie is van Noord Franse/Zuid Nederlandse origine. Het begrip ontstond in Rijssel (Lille) waar Cornillot en Verhaeghe reeds in 1955 hun eerste ervaringen met de punctiecytologie van de mamma publiceerden. In 1969 verscheen hun publicatie: *Le triple diagnostic cytoradio-clinique dans les tumeurs du sein*. In 1981 publiceerden Verhaeghe c.s. hun ervaring over een nieuwe serie van 1292 solide tumoren, waaronder 901 carcinomen uit de jaren 1968 tot 1981. Gebruikmakend van de triple diagnostiek was er slechts een foutenpercentage van 1%.

##### 8.10.1. Fysisch onderzoek

Het onderzoek van een patiënte met borstklachten begint met anamnese en fysisch onderzoek.

###### Anamnese

De leeftijd van de patiënt is belangrijk. Uit het onderzoek van Meischke-de Jongh c.s. (1983) blijkt dat een palpabele tumor bij vrouwen boven 50 jaar in 63% op carcinoom berust en bij vrouwen jonger dan 50 jaar slechts in 10% van de gevallen. Dit gegeven werd verkregen bij een analyse van de bevindingen bij 1120 vrouwen die in de jaren 1978, 1979 en 1980 de polikliniek voor borstklieronderzoek in de Dr. Daniël den Hoed Kliniek bezochten. De familieanamnese is eveneens van belang. Bij de overweging of een bij palpatie, mammografie en cytologie benigne tumor al of niet moet worden geëxstirpeerd, kan het voorkomen van borstkanker bij moeder of zusters van de patiënt van doorslaggevende betekenis zijn. Een belangrijk anamnestic gegeven is ook het cyclische karakter van de klachten. Het feit dat een knobbel praemenstrueel aanwezig is en na het optreden van de menstruatie minder duidelijk palpabel blijkt te zijn pleit voor een goedaardige afwijking. Uit het onderzoek van Meischke de Jongh bleek tevens dat pijnklachten niets zeggen over het goed- of kwaadaardig zijn van een afwijking in de mamma.

###### Fysisch onderzoek

Bij de palpatie gaat het er in de eerste plaats om vast te stellen of er inderdaad een tumor in de zin van een circumscripte palpabele weerstand aanwezig is of alleen een korrelig gebied. Bij 590 vrouwen die de polikliniek voor borstklieronderzoek bezochten omdat ze een knobbel(tje) meenden te hebben gevoeld, bleek slechts in 435 gevallen inderdaad een tumor palpabel te zijn. Aangezien in principe alleen een circumscripte palpabele weerstand in aanmerking kwam voor cytologische punctie werd slechts bij 481 van de 1090 vrouwen die de polikliniek bezochten een punctie verricht.

De criteria voor maligniteit in de zin van fixatie van de tumor aan de huid en de onderlaag, intrekking van de huid en van de tepel zijn vrij grof en zullen minder vaak aanwezig zijn naarmate de maligne tumor kleiner is. Bij 334 histologisch bevestigde mammacarcinomen uit RRTI en ZZH in de jaren 1974-1978 was het fysische onderzoek 256 maal verdacht of positief; dit is 77%. Bjurstan c.s. (1974) geven een literatuuroverzicht waaruit blijkt dat bij 75 tot 85% van de mammacarcinomen het fysische onderzoek positief of verdacht is. Dat dit percentage afhankelijk is van de afmeting van de tumor blijkt uit de publicatie van Bjurstan en kon ook in ons eigen materiaal worden aangetoond. Tabel VIII-23 geeft van 289 histologisch bevestigde palpabele mammacarcinomen de relatie weer tussen T-stadium en uitkomst van het fysische onderzoek. Dat kleine carcinomen ten onrechte als benigne zijn geïdentificeerd is begrijpelijk, voor de grotere tumoren in stadium T2 en T3 lijkt dit minder duidelijk. Deze grote tumoren werden echter meestal als cysten

geduid of als een plaque berustend op fibrocysteuze mastopathie. Als wij er naar streven mammacarcinomen in een steeds vroeger stadium, dus met een kleinere afmeting, te diagnostiseren zal het fysische onderzoek steeds minder belangrijk worden voor het vaststellen van maligniteit.

Tabel VIII-23 RELATIE TUSSEN AFMETING VAN DE TUMOR EN RESULTAAT VAN HET FYSISCH ONDERZOEK BIJ 289 CARCINOMEN

T stadium	Fysisch onderzoek		Totaal
	Verdacht/Maligne	Benigne	
1	23 ( 44%)	29	52
2	135 ( 82%)	30	165
3	51 ( 94%)	3	54
4	18 (100%)	-	18
Totaal	227 ( 78%)	62	289

Na het fout benigne fysische onderzoek dient ook het fout verdachte of fout positieve fysische onderzoek te worden beschouwd. Dit kon worden berekend over in totaal 1044 benigne laesies uit de jaren 1974-1978, 275 histologisch bevestigd en 769 met een follow-up van twee jaar of langer. Het fysische onderzoek was 79 maal verdacht of positief voor maligniteit; dit is 7.6%.

Tot slot van deze beschouwing over het fysische onderzoek volgen de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden voor de patiënten van RRTI en ZZH in de periode 1974-1978 betreffende histologisch bevestigde carcinomen en de histologisch en klinisch (follow-up > twee jaar) benigne afwijkingen.

$$\text{Sensitiviteit} \quad \frac{256}{334} \times 100 = 77\%$$

$$\text{Specificiteit} \quad \frac{965}{1044} \times 100 = 92\%$$

Voorspellende waarde verdacht/positief fysisch onderzoek

$$\frac{256}{335} \times 100 = 77\%$$

Voorspellende waarde negatief fysisch onderzoek (geen aanwijzingen voor maligniteit)

$$\frac{965}{1043} \times 100 = 92.5\%$$

### 8.10.2. De mammografie

Door de combinatie van de patiënten afkomstig van RRTI en ZZH uit de jaren 1974-1978 is het resultaat van het mammografische onderzoek te berekenen van 305 histologisch bevestigde carcinomen en 1020 benigne laesies (262 histologisch bevestigd en 758 klinisch benigne met een follow-up langer dan twee jaar). Het blijkt dat van de 305 carcinomen het mammografische onderzoek 250 maal verdacht of positief was voor maligniteit; dit is 82%. Volgens de huidige opvattingen is dit geen fraai resultaat. Wij moeten ons echter realiseren dat in die tijd de apparatuur nog gebrekkig was en de ervaring geringer. Veel mammogrammen uit die tijd worden nu beschouwd als minder geschikt of ongeschikt voor beoordeling. De specificiteit van het mammografische onderzoek bedroeg 80% en de voorspellende waarde 62%.

Manoliu c.s. (Academisch Ziekenhuis te Leiden, 1977) publiceerden hun resultaten van de mammografie uit de periode 1969-1975. Bij 655 histologisch bevestigde mamma-afwijkingen, waaronder 224 carcinomen was de sensitiviteit van de mammografie 86.6% en de specificiteit 80.7%.

Dat met toeneming van de ervaring en verbetering van de apparatuur veel betere resultaten zijn te verkrijgen, blijkt uit het onderzoek van Meischke-de Jongh c.s. (1983). Bij een totaal aantal van 112 carcinomen was het mammografische onderzoek verdacht of positief voor maligniteit in 88.4%.

Dronkers (1979) behaalde met het mammografische onderzoek een sensitiviteit van 92.2% bij een totaal aantal van 4097 onderzochte patiënten, waaronder 217 histologisch bevestigde carcinomen.

Bij het bevolkingsonderzoek in Nijmegen was de sensitiviteit van de mammografie 87%, de specificiteit 99% en de voorspellende waarde 35% (Hendriks, 1982). Bij het bevolkingsonderzoek in Utrecht bedroeg de sensitiviteit van de (xero)mammografie 95%, de specificiteit 99% en de voorspellende waarde 42% (Rombach, 1980).

Inmiddels hebben het centraal begeleidingsorgaan voor de intercollegiale toetsing (CBO) en de Nederlandse Vereniging voor Radiodiagnostiek een consensus opgesteld voor het mammografie beleid. Hierin zijn voorschriften gegeven over de te gebruiken apparatuur, de film/scherm combinaties, de insteltechniek, over het ontwikkelen, de beoordeling en de rapportage. Met een goede techniek en optimale kwaliteit van de beoordeling moet er bij patiënten met symptomen 90 tot 95% van de mammacarcinomen kunnen worden aangetoond.

- 8.10.3. Aan het slot van deze beschouwing over fysisch onderzoek en mammografie dient te worden opgemerkt dat deze beide onderzoeksmethoden werden gewaardeerd in een binaire keuze: juist - fout. Het is de vraag of dit mogelijk is voor onderzoeksmethoden waarbij de conclusie berust op een combinatie van subjectieve interpretaties van een veelheid van gegevens. Een beoordeling in confidence levels zou mogelijk beter zijn. Dit is echter voor een retrospectief onderzoek niet mogelijk omdat de confidence levels niet systematisch in de verslagen waren ingebouwd. Voor de cytologie is dit wel mogelijk omdat de cytologische rapporten voorzien zijn van een Papanicolaou klassificatie die, hoe subjectief ook, een aantal confidence levels weergeeft.
- 8.10.4. In het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut en de chirurgische afdeling van het Zuid-erziekenhuis wordt de **triple diagnostiek** reeds vele jaren toegepast. De spelregels zijn als volgt:
  1. Als cytologisch met zekerheid de diagnose carcinoom wordt gesteld (Pap. V) en mammografie en/of fysisch onderzoek eveneens positief zijn, is het toegestaan een grote chirurgische ingreep te verrichten zonder voorafgaand histologisch onderzoek. Steunen mammografisch en/of fysisch onderzoek de cytologische diagnose niet, dan dient eerst lokale excisie te worden verricht (meestal vriescoupe, soms paraffine coupe). Aangezien een positieve cytologie (Pap. V) als bewijzend voor maligniteit kan worden beschouwd, is het in ieder geval mogelijk de patiënt behoorlijk prae-operatief voor te lichten.
  2. Proefexcisie dient te geschieden: a) Als de cytologie verdacht of zeer verdacht is (Pap. III en IV), ongeacht de uitkomst van het fysische en mammografische onderzoek. b) Als het mammogram duidelijk verdacht is voor maligniteit, ongeacht de uitkomst van fysisch onderzoek en cytologie. c) Als het fysische onderzoek duidelijk verdacht is, ongeacht de uitkomst van mammografie en cytologie.
  3. Zijn zowel fysisch onderzoek als mammografie en cytologie negatief voor maligniteit, dan

is men gerechtigd af te wachten; lokale excisie voor histologisch onderzoek is dan niet nodig. Dit geldt zowel voor solide circumscripte laesies als voor cysten. Bij cysten wordt echter de eis gesteld dat er na leegzuigen geen weerstand meer palpabel moet zijn. Indien een weerstand blijft bestaan moet er een tweede punctie uit deze weerstand worden verricht. De patiënt dient uiteraard onder controle te blijven. Er kunnen redenen zijn waarom toch lokale excisie van een benigne afwijking plaatsvindt (pijn, onzekerheid en angst van de patiënt).

Het resultaat van de triple diagnostiek over de jaren 1974-1978 betreffende de patiënten van RRTI en Zuiderziekenhuis te zamen, wordt weergegeven in tabel VIII-24. Dit betreft 304 histologisch bevestigde maligne aandoeningen (299 carcinoemen, één non-Hodgkin lymfoom en 4 metastasen in de mamma) en 1014 benigne laesies (256 histologisch bevestigd en 758 met een follow-up langer dan twee jaar).

Tabel VIII-24 DE TRIPLE DIAGNOSTIEK

Maligne afwijkingen	Triple diagnostiek			Benigne afwijkingen		
	Totaal	Palp.	Rö.	Cyt.	Totaal	Lok.exc.
162	+	+	+	-	-	-
24	+	+	±	1	1	-
9	+	+	-	23	15	8
5	+	+	0	3	2	1
22	+	-	+	-	-	-
4	+	-	±	1	1	-
3	+	-	-	41	15	26
-	+	-	0	5	3	2
34	-	+	+	-	-	-
9	-	+	±	5	5	-
8	-	+	-	119	50	69
1	-	+	0	12	4	8
12	-	-	+	-	-	-
9	-	-	±	15	11	4
-	-	-	-	698	138	560
2	-	-	0	91	11	80
<b>304</b>				<b>1014</b>	256	758

In deze tabel zijn uitsluitend gepuncteerde laesies opgenomen met een complete triple diagnostiek; indien er geen mammografie was verricht of de uitkomst van het fysische onderzoek niet bekend was, is de betreffende laesie niet in de tabel opgenomen. Zowel de door de cytoloog als de door anderen gepuncteerde laesies zijn opgenomen, vandaar het vrij grote aantal punctaten met Pap. 0. De tabel is gecompliceerd maar geeft veel informatie. Bij beschouwing van de linker helft zijn op eenvoudige wijze de scores van de drie onderzoeksmethoden apart en gezamenlijk te berekenen. Het fysische onderzoek is positief bij 229 van de 304 maligne tumoren, dit is 75.3% (deze score is aan de lage kant doordat bij een aantal klinisch duidelijk maligne tumoren geen



mammografie werd verricht, waardoor deze tumoren niet in de tabel konden worden opgenomen). Het mammografische onderzoek is 252 maal positief, dit is 82.9%. De combinatie van fysisch onderzoek en mammografie is positief in 93%. Het cytologische onderzoek is verdacht of positief in 90.7% van de carcinomen, de combinatie van fysisch onderzoek, mammografie en cytologie in 99.4%. Bij negatief fysisch onderzoek en negatieve mammografie werden twee carcinomen ook door de cytologie gemist, niet door een beoordelingsfout maar door het falen van de punctie; de beide punctaten bevatten geen epitheelcellen. Uit de linker helft van de tabel blijkt verder dat bij 218 carcinomen met een zeker positieve cytologie (Pap. V) fysisch onderzoek en/of mammografie eveneens positief waren, zodat men 218 maal was gerechtigd zonder voorafgaand histologisch onderzoek tot chirurgische behandeling over te gaan. Indien bij positief fysisch onderzoek en positieve mammografie de zeker positieve en de verdachte cytologie worden gecombineerd dan blijkt er één foutief positieve uitkomst te zijn. Bij beschouwing van de rechter zijde van de tabel blijkt bij 698 van de in totaal 1014 benigne laesies de uitkomst van de gehele triple diagnostiek negatief te zijn voor maligniteit. Indien de 91 punctaten met Pap. 0 aan de negatieven worden toegevoegd dan blijken er twee foutief negatieve uitkomsten te zijn en worden er 2 carcinomen gemist. Op het totaal van 1014 benigne laesies is dit 0.2%. Het resultaat van de triple diagnostiek is zo goed dat verbetering van de resultaten van het mammografische en cytologische onderzoek nauwelijks verbetering van het "overall" resultaat van de triple diagnostiek kan geven; wel kan het aantal carcinomen dat zonder voorafgaande histologie wordt geopereerd groter worden.

Tussen de grote groepen geheel positieve en geheel negatieve triple diagnostiek bevindt zich de zone van punctaten waarbij de triple diagnostiek partieel positief is. Dit betreft 224 benigne laesies en 84 carcinomen, waar volgens de regels histologisch onderzoek is geïndiceerd om tot een zekere diagnose te komen. In deze rubriek verdient het verticale kader rechts in de tabel de aandacht. Dit zijn de benigne laesies waarbij geen lokale excisie is verricht en waar dus niet aan de regel is voldaan. Deze punctaten zijn reeds besproken in hoofdstuk VI pag. 63 (ZZH) en VII pag. 101 (RRTI). Het fysische onderzoek en de mammografie zoals die zijn weergegeven in tabel VIII-24 vormen het eerste oordeel dat in een aantal gevallen later is herzien. Bij een aantal patiënten werd door middel van de cytologische punctie een cyste gevonden; na leegzuigen van de cyste was het verdachte fysische onderzoek en/of de verdachte mammografie niet relevant meer. Bij andere patiënten werd een oorzaak voor de verdachte mammografie gevonden, bijvoorbeeld een litteken, een haematoom, vetnecrose of een stuwung door een proces in de omgeving. Bij sommige patiënten werd naar aanleiding van het negatieve cytologische onderzoek het mammogram herbeoordeeld en niet meer verdacht gevonden. Bij een aantal patiënten werd na herbeoordeling van de verdachte palpatie en/of het verdachte (nooit zeker positieve) mammogram en in aanmerking nemend de negatieve cytologie besloten af te wachten en het onderzoek later te herhalen. De clinicus neemt hierbij een risico; uit de follow-up gegevens blijkt echter dat

Tabel VIII-25 HISTOLOGISCH ONDERZOEK VAN MAMMA LAESIES NA CYTOLOGISCHE PUNCTIE. VERHOUDING TUSSEN HET AANTAL BENIGNE EN MALIGNIE AFWIJKINGEN

	Totale aantal histologisch onderzoek	Benigne			Maligne		
		RRTI	ZZH	Totaal	RRTI	ZZH	Totaal
1974 - 1978	611	147	129	276 (45.2%)	194	141	335 (54.8%)
1979 - 1983	618	89	87	176 (28.5%)	220	222	442 (71.5%)
10 jaar	1229	236	216	452 (36.8%)	414	373	777 (63.2%)

er geen fouten zijn gemaakt. Een goede follow-up is uiteraard vereist. Opvallend is dat ook viermaal bij verdachte cytologie niet tot excisie werd overgegaan. Uitvoerige gegevens over deze vier patiënten zijn vermeld op pag. 62 en 100. Kreuzer en Boquoi (1981, pag. 49) komen tot hetzelfde gunstige resultaat met de triple diagnostiek bij een reeks van 860 mammatumoren, 356 maligne en 504 benigne. Bij slechts één carcinoom was de gehele triple diagnostiek foutief negatief; dit is 0.3% van het totale aantal carcinoomen. Omgekeerd was bij één benigne laesie (een melkgangpapilloom) de gehele triple diagnostiek foutief positief; dit is 0.2% van het totale aantal benigne afwijkingen. Bij een geheel negatieve triple diagnostiek was de kans op een carcinoom 0.7%, bij een geheel positieve triple diagnostiek de kans op het bestaan van een benigne laesie 0.6%.

Velen huldigen nog de opvatting dat iedere circumscripte solide palpabele weerstand in de mamma moet worden geëxcideerd, ook al zijn er bij fysisch en röntgenologisch onderzoek geen aanwijzingen voor maligniteit.

Dit zou nodig zijn omdat maligniteit nooit met volledige zekerheid kan worden uitgesloten zonder histologisch onderzoek. Uit een publicatie van Rupnick c.s. (1978) blijkt dat bij 300 patiënten die volgens deze regel waren behandeld het resultaat als volgt was: slechts 25 (8.5%) van de palpabele laesies waren maligne en 275 bleken bij histologisch onderzoek benigne te zijn. Het aantal overbodige excisies van benigne laesies kan sterk worden verminderd door toepassing van de cytologische punctie in het kader van de triple diagnostiek. Kreuzer en Boquoi (1981) berichtten dat hierdoor de verhouding van geopereerde mammacarcinomen tot geopereerde goedaardige laesies van 1:5 daalde tot 1:1. Volgens Kline (1976) werd bij een groep van 1007 mamma-afwijkingen met benigne cytologie slechts 227 maal histologisch onderzoek verricht. Hierbij wordt nogmaals opgemerkt dat nauwkeurige klinische observatie noodzakelijk is. Tabel VIII-25 geeft de verhouding tussen het aantal histologisch onderzochte benigne en maligne laesies in ons eigen materiaal over een periode van 10 jaar. In de periode 1974-1978 werden 661 mammalaesies histologisch onderzocht. Hierbij bedroeg het aantal benigne afwijkingen slechts 276 of 45.2%. In de volgende vijf-jaars periode, 1979-1983 was het aantal benigne laesies gedaald; het bedroeg slechts 28.5% van het totale aantal histologisch onderzochte mamma-afwijkingen. Hieruit blijkt duidelijk hoe sterk het aantal lokale excisies beperkt kan worden bij optimale diagnostiek en goede follow-up.

Ten behoeve van de diagnostiek en de te nemen beslissingen bij het onderzoek van zwellingen in de mamma kan een beslissingsschema worden gebruikt zoals aangegeven door Zwaveling (1983).

- 8.10.5. Uit de resultaten van ons onderzoek blijkt dat het inderdaad mogelijk is door toepassing van de triple diagnostiek en een goede follow-up het aantal excisiebiopsieën van benigne mamma-afwijkingen sterk te beperken. De voordelen voor de patiënt zijn duidelijk: Hoewel een excisiebiopsie van een mammatumor een betrekkelijk kleine ingreep is betekent dit toch een psychische belasting, die wij de patiënt nu in veel gevallen kunnen besparen. De biopsie heeft ook esthetische bezwaren door het litteken en door vormveranderingen van de mamma die kunnen optreden. Bovendien zijn er ook medische bezwaren tegen de biopsie. Door de littekenvorming kunnen de palpatie en het mammogram in de toekomst moeilijker zijn te beoordelen, terwijl het veelal juist om recidiverende of multipole afwijkingen gaat waarbij goede controle noodzakelijk is.

Naast de psychische en medische argumenten is ook het financiële aspect belangrijk. Afzien van een chirurgische ingreep betekent kostenbesparing. Tabel VIII-26 geeft een kostenvergelijking tussen:

1. Polikliniekbezoek met cytologisch onderzoek en controle gedurende één jaar.
2. Polikliniekbezoek zonder cytologische punctie gevolgd door een excisiebiopsie en één controle na 2 maanden.

Hiervoor bestaan drie mogelijkheden:

- a. Poliklinische excisiebiopsie onder plaatselijke verdoving.
- b. Poliklinische excisiebiopsie onder narcose.
- c. Klinische excisiebiopsie onder narcose.

Tabel VIII-26 KOSTENBEREKENING VAN HET MEDISCH HANDELEN BIJ BENIGNE PROCESSEN IN DE MAMMA

1. Conservatief: na fysisch en mammografisch onderzoek cytologische punctie en follow-up gedurende 1 jaar.
- 2.a,b,c. Verschillende chirurgische procedures.

(Tarieven peil 1984: COTG en Centraal Bureau Honorering van Specialistische Hulp door Ziekenfondsen)

1. **Cytologisch onderzoek en poliklinische controle gedurende één jaar.**

Chirurgisch poliklinisch onderzoek	f	37.35
Mammografie:	f	133.35
Cytologische beoordeling	f	76.50
Controle na 2-6-12 maanden	f	<u>48.90</u>
Totaal	f	296.10

N.B. Assistentie bij de cytologische punctie en gebruik polikliniek zijn niet berekend.

2. a. **Poliklinische excisiebiopsie onder plaatselijke verdoving.**

Chirurgisch poliklinisch onderzoek	f	37.35
Mammografie	f	133.35
Lokale excisie honorarium (tarief 8911)	f	66.50
Kleine operatiekamer (groep VII)	f	60.50
Histopathologisch onderzoek	f	76.50
Controle na 2 maanden	f	<u>16.30</u>
Totaal	f	390.50

b. **Poliklinische excisiebiopsie onder narcose.**

Chirurgisch poliklinisch onderzoek	f	37.35
Mammografie	f	133.35
Lokale excisie honorarium chirurg (tarief 8911)	f	66.50
Anaesthesist	f	54.00
Tarief kleine operatiekamer (groep VII)	f	60.50
M 10 verpleegdag	f	125.00
Histopathologisch onderzoek	f	76.50
Controle na 2 maanden	f	<u>16.30</u>
Totaal	f	569.50

### c. Klinische excisiebiopsie.

Chirurgisch poliklinisch onderzoek	f 37.35
Mammografie	f 133.35
Drie verpleegdagen exclusief specialistische hulp	f 1080.00
Specialistische hulp (chirurg, anaesthesist - tarief 8911)	f 120.50
Histopathologisch onderzoek (all-in tarief)	f -
Controle chirurg 2 maanden	f 16.30
Totaal	f 1387.50

De keuze tussen poliklinische en klinische biopsie wordt onder meer bepaald door de grootte en de ligging van de afwijking en is ook afhankelijk van de voorkeur van de chirurg.

De kosten bedragen bij cytologisch onderzoek en poliklinische controle zonder operatieve ingreep f 296.10, bij poliklinische excisiebiopsie zonder narcose f 390.50, met narcose f 569.50 en bij klinische excisiebiopsie f 1387.50. De kostenbesparing is belangrijk vooral als er voor een klinische excisie wordt gekozen.

Uiteraard wordt niet bij alle patiënten afgezien van operatie, ook al zijn er bij fysisch, röntgenologisch en cytologisch onderzoek geen aanwijzingen voor maligniteit.

De volgende indicaties voor lokale excisie kunnen worden genoemd:

- angst en onrust van de patiënt
- een grote "tumor"
- een afwijking die in grootte toeneemt
- recidiverende cysten
- pijnklachten
- een belaste familieanamnese

Het cytologische onderzoek, zoals dit tot nu toe is besproken, had hoofdzakelijk betrekking op palpabele laesies en slechts zelden op niet palpabele mammografisch aangetoonde afwijkingen. Het streven is in de toekomst kleine tumoren op te sporen. Zolang de tumor palpabel is kan de gewone punctietechniek worden toegepast. Uit ons onderzoek en uit literatuurgegevens blijkt dat bij kleine tumoren de kans op falen toeneemt. Het is moeilijk de afmetingen van de tumor aan te geven beneden welke de punctie niet meer lukt, omdat dit mede afhankelijk is van de afmeting van de mamma en de oppervlakkige of diepere ligging van de tumor. In het algemeen kan worden gesteld dat de kans op falen toeneemt als de diameter van de tumor kleiner is dan 1 cm. Om de cytologische diagnostiek ook bij kleinere en niet palpabele tumoren met succes toe te passen is het nodig een techniek te benutten om de naald te geleiden. Hiervoor komt in de eerste plaats de **echografie** in aanmerking. Met de echografie is het mogelijk kleine en niet palpabele tumoren op te sporen en nauwkeurig te lokaliseren. Bovendien kan met behulp van het echo-onderzoek in een gebied met mastopathie (een plaque) een eventueel aanwezig carcinoom worden gelokaliseerd. Door middel van het echo-onderzoek wordt niet alleen de punctieplaats bepaald maar ook de afstand van het huidoppervlak tot de verdachte laesie aangegeven. In onze kliniek wordt het echo-onderzoek nu op deze wijze toegepast. Er zijn evenwel nog niet voldoende puncties verricht om de resultaten te kunnen bewerken.

Als tweede mogelijkheid voor de cytologische benadering van niet palpabele laesies komt in aanmerking het **röntgenapparaat voor stereotactische puncties**. Met dit, helaas zeer kostbare, apparaat is het mogelijk gerichte puncties te verrichten met een nauwkeurigheid van  $\pm 1$  mm, waarbij de positie van de naald radiografisch wordt geverifieerd.

Svane en Silfverswärd (1983) berichten over de resultaten bij 120 laesies die binnen drie maanden na de punctie werden geëxcideerd en die bij histologisch onderzoek bleken te berusten op 62 carcinomen en 58 benigne afwijkingen. Bij de 62 carcinomen was het mammografische onderzoek 46 maal verdacht of zeer verdacht voor maligniteit en 16 maal vermoedelijk benigne. Het cytologische onderzoek was 44 maal verdacht of zeer verdacht voor maligniteit.

Door de combinatie van mammografie en cytologie werden 61 van de 62 maligne laesies opgespoord. Het cytologische onderzoek bleek dus een waardevolle aanvulling te zijn voor de mammografie. Er waren geen foutief positieve cytologische diagnoses. Bij de 58 histologisch benigne laesies was de mammografie 27 maal verdacht of zeer verdacht voor maligniteit, de cytologie éénmaal.

Svane (1983) bericht over 323 mammografisch gedetecteerde niet palpabele afwijkingen, die niet binnen drie maanden werden geëxcideerd en die tot maximaal 56 maanden werden gevolgd. Dit betreft afwijkingen die zowel mammografisch als cytologisch benigne waren. Het bleek dat bij de combinatie van mammografie en cytologie het aantal foutief negatieve uitkomsten kleiner was dan 1%.

Uit deze twee publicaties over de stereotactische puncties blijkt:

1. Door toevoeging van de cytologie aan de mammografie is het aantal niet palpabele carcinomen dat werd opgespoord belangrijk toegenomen.
2. De zekerheid die een positief cytologisch onderzoek geeft, biedt de mogelijkheid direct een curatieve ingreep te verrichten.
3. Bij verdacht positieve en positieve mammografie wordt altijd een excisiebiopsie verricht onafhankelijk van de uitkomst van het cytologische onderzoek.
4. Bij een door de mammografie gedetecteerde laesie, die mammografisch en cytologisch benigne is kan met een uiterst gering risico worden afgewacht.

#### 8.10.6. De patiënt

Op het moment dat een vrouw bij zichzelf een knobbelletje in de borst voelt komt zij in een situatie van angst en onzekerheid. Enkele vrouwen gaan direct naar de huisarts, de meesten wachten kortere of langere tijd in de hoop dat het vanzelf weer zal verdwijnen. De huisarts kan in een aantal gevallen door zijn onderzoek en na het laten verrichten van mammografie de patiënt geruststellen.

Een groot deel van de patiënten zal echter worden doorverwezen naar de specialist, meestal de chirurg, soms naar een speciaal centrum voor mammadiagnostiek zoals dit in de Dr. Daniël den Hoed Kliniek functioneert. De huisarts kan hierbij ook een belangrijke rol spelen door inlichtingen te geven over de gang van zaken. Het verblijf in de polikliniek of het centrum voor borstonderzoek zal de angst van de patiënt verhogen: de administratieve rompslomp van de inschrijving, het wachten samen met andere patiënten die enge verhalen vertellen, de gecompliceerde apparatuur, de ontmoeting met diverse onbekende personen (verpleegkundigen, laboranten, artsen). De periode van angst en onzekerheid moet zo kort mogelijk worden gehouden door het onderzoek zo snel mogelijk af te ronden. De wachtperiode is voor de patiënt beter te verdragen als ze goed wordt geïnformeerd. Slechte informatie vergroot de angst, ook de angst voor ingrepen die verricht moeten worden. Als tegen de patiënt alleen maar wordt gezegd U krijgt een prik in de borst of een punctie, dan gaat ze dit vergelijken met andere puncties waarover ze weleens heeft gehoord, bijvoorbeeld een lumbaalpunctie en komt zo doodsbang bij de cytoloog. De informatie moet anderzijds ook niet te optimistisch worden gegeven. De mededeling: U krijgt één prikje en het doet helemaal geen pijn bevat twee onwaarheden: meestal worden er twee puncties gedaan om voldoende materiaal te verkrijgen en bij een normale innervatie kan een prik nooit helemaal pijnloos zijn. De patiënt moet worden uitgelegd dat er enkele prikken met een heel dunne naald zullen worden gegeven om weefselvocht met cellen op te zuigen, dat het meestal weinig pijn doet en dat de ingreep maar enkele minuten duurt.

De klinische cytoloog die de punctie doet moet zich inderdaad als clinicus gedragen, niet alleen als technicus. Hij moet de angst van de patiënt aanvoelen, in staat zijn tijdens de punctie door middel van een algemeen gesprek de spanning te verminderen en vragen zoveel mogelijk beantwoorden. Een enkele maal is de spanning zo groot dat de beoordeling van het punctaat onmiddellijk moet gebeuren en de patiënt op de uitslag blijft wachten.

Op het spreekuur voor borstklieronderzoek in de Dr. Daniël den Hoed Kliniek is de gang van zaken als volgt: de afspraken worden telefonisch gemaakt, meestal kan de patiënt dezelfde dag of de volgende dag komen, de wachttijd is nooit langer dan één week. Tijdens het polikliniekbezoek wordt de anamnese opgenomen en het fysische onderzoek verricht. Bij alle vrouwen ouder dan 20 jaar, mits niet zwanger, wordt een mammogram gemaakt en aansluitend indien nodig een echo-onderzoek verricht. Indien er een gelokaliseerde afwijking wordt gevonden volgt cytologische punctie; ook eventueel tepelvocht wordt cytologisch onderzocht. Het complete onderzoek wordt dus verricht tijdens één polikliniekbezoek. Aangezien het mammogram en uiteraard ook het echo-onderzoek direct worden beoordeeld kan er in veel gevallen een voorlopige uitslag worden gegeven. De definitieve uitslag, resultaat van klinisch, mammografisch en cytologisch onderzoek wordt binnen enkele dagen telefonisch aan de patiënten meegedeeld. Indien er geen indicatie is voor een chirurgische ingreep wordt een afspraak gemaakt voor controle binnen drie maanden.

Op de chirurgische polikliniek van het Zuiderziekenhuis wordt tijdens het eerste polikliniekbezoek fysisch onderzoek verricht, meestal door een arts-assistent, en mammografie. Indien nodig wordt tevens een afspraak voor de cytologische punctie gemaakt, die soms op dezelfde dag maar meestal na enkele dagen op het eerstkomende spreekuur van de cytoloog wordt verricht. Als de uitslag van mammografisch en cytologisch onderzoek bekend zijn komt de patiënt terug op de chirurgische polikliniek, waar zij wordt onderzocht door een chirurg, de uitslag van het onderzoek wordt meegedeeld en een eventuele behandeling wordt besproken.

#### 8.11. Slotconclusie en toekomst perspectief

Uit dit onderzoek is gebleken dat aspiratiecytologie van de mamma toegepast in combinatie met fysisch onderzoek en mammografie een betrouwbare, snelle, goedkope diagnostische methode is die de volgende mogelijkheden biedt:

1. Betere planning van de in te stellen therapie.
2. Betere prae-operatieve voorlichting aan de patiënt.
3. Bij ongeveer 70% van de mammacarcinomen is een chirurgische ingreep mogelijk zonder dat voorafgaand histopathologisch onderzoek nodig is. Dit geldt zowel voor de conventionele therapie bestaande uit mamma-amputatie en okseltoilet, als voor de mammasparende behandeling, waarbij in één operatie zonder vriescoupe-onderzoek excisie van de mammatumor en exstirpatie van de oksellymfklieren kan plaatsvinden.
4. Bij een groot aantal klinisch, mammografisch en cytologisch benigne beoordeelde laesies is geen chirurgische ingreep nodig als er voor een betrouwbare follow-up wordt gezorgd.

Dit onderzoek had betrekking op patiënten met klachten over de mammae, patiënten die in het algemeen voor onderzoek en behandeling kwamen met een palpabele tumor. Het is inmiddels duidelijk geworden, ondermeer uit de resultaten van het in Nederland uitgevoerde bevolkingsonderzoek, dat er verbetering van de behandelingsresultaten is te verwachten als de behandeling plaatsvindt bij kleinere tumoren. De kleine tumoren, die worden opgespoord door middel van de mammografie zijn in het algemeen niet palpabel. Toch zal ook bij de diagnostiek van deze kleine tumoren de cytologie een belangrijke rol kunnen spelen. Als de tumor met behulp van echografie is te visualiseren kan op eenvoudige wijze de cytologische punctie worden verricht. Indien de tumor niet zichtbaar te maken is met echografie zou het ideaal zijn als men gebruik zou kunnen maken van een apparaat voor stereotactische puncties. Deze apparaten zijn echter zeer kost-

baar. Indien het mogelijk zou zijn het mamma-onderzoek te centraliseren, zouden er in Nederland slechts een beperkt aantal toestellen nodig zijn. Voor een verantwoord gebruik van deze apparatuur zou het van belang zijn indien er een vorm van samenwerking zou ontstaan tussen de specialisten die thans betrokken zijn bij de diagnostiek van mamma-afwijkingen en deze centra. Hierdoor zou de expertise die in dergelijke instituten aanwezig is op hoog niveau kunnen worden gehandhaafd, hetgeen aan de betrokken patiënten ten goede komt.

## IX. SAMENVATTING

### I. Inleiding

Patiënten met klachten over de mammae die worden verwezen naar de Dr. Daniël den Hoed Kliniek en de chirurgische polikliniek van het Zuiderziekenhuis worden onderzocht volgens een programma dat bestaat uit fysisch onderzoek, mammografie en aspiratie cytologie. Door toepassing van deze zogenaamde triple diagnostiek tracht men het volgende te bereiken:

- a. Bij patiënten met carcinoom een vrijwel zekere diagnose te stellen, waardoor goede prae-operatieve informatie van de patiënt mogelijk is en in een groot aantal gevallen chirurgische therapie zonder voorafgaand histopathologisch onderzoek.
- b. Bij patiënten met benigne afwijkingen het aantal excisiebiopsieën zoveel mogelijk te beperken.

In dit proefschrift wordt in een retrospectief onderzoek nagegaan hoe de triple diagnostiek heeft gefunctioneerd en met name hoe groot de betrouwbaarheid was van de cytologische diagnostiek.

### II. Historische ontwikkeling en literatuuroverzicht

In dit hoofdstuk wordt een overzicht van de historische ontwikkeling gegeven van de mammacytologie in het kader van de aspiratie cytologie.

### III. De patienten en de toegepaste onderzoeksmethoden

De onderzochte patiënten zijn afkomstig van de chirurgische polikliniek van het Zuiderziekenhuis (ZZH) en van het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut (RRTI). De ZZH-groep is representatief voor de chirurgische polikliniek van een algemeen ziekenhuis. In de RRTI-groep zijn relatief veel inoperabele carcinomen; in deze groep komen ook verscheidene metastasen in de mamma voor van andere maligne tumoren en bovendien zijn er relatief veel puncties verricht door minder ervarenen. De uitkomst van het cytologische, fysische en mammografische onderzoek werd vergeleken met de definitieve diagnose, die bij 610 gepuncteerde laesies beruiste op histopathologisch onderzoek, bij 95 inoperabele carcinomen op het klinische onderzoek terwijl 778 afwijkingen als benigne werden beschouwd na een follow-up periode van twee tot zeven jaar.

### IV. Technieken

De cytologische puncties werden verricht met de "pistol grip", wegwerpspuiten van 20 ml en naalden met een uitwendige diameter van 0,6 mm tot 0,8 mm. De punctietechniek wordt uitvoerig beschreven, terwijl ook andere punctiemethoden worden besproken, met name de technieken voor geleide punctie van niet palpabele afwijkingen. De uitstrijkpreparaten werden gekleurd volgens May-Grünwald Giemsa. Het cytologische verslag bestond uit een beschrijving, een conclusie en een Papanicolaou klassificatie. De Papanicolaou klassen hebben betekenis voor intern gebruik en als betrouwbaarheidsniveaus (confidence levels).

### V. Cytomorfologie

De cytologische beelden van goedaardige en kwaadaardige processen worden besproken. Ruim aandacht wordt geschonken aan de atypische cellen die kunnen voorkomen bij mastopathie en adenofibroom en die aanleiding kunnen geven tot een foutief verdachte beoordeling. De criteria voor maligniteit die van belang zijn voor de diagnostiek van mammacarcinoom worden



uiteengezet. Het hoofdstuk eindigt met een literatuuroverzicht van cytologische classificaties van het mammacarcinoom.

#### VI. **Patienten van het Zuiderziekenhuis**

In de vijf-jaars periode 1974-1978 werden 900 mammalaesies gepuncteerd, waarvan er 589 waren te evalueren (148 maligne en 441 benigne). Bij de 441 benigne laesies was het cytologische onderzoek nooit fout positief of zeer verdacht (Pap. IV en V) en slechts vijfmaal ten onrechte verdacht (Pap. III). Het fysische onderzoek was in eerste instantie 41 maal verdacht en de mammografie 65 maal. Bij de 148 carcinomen was het cytologische onderzoek in 81,8% zeker positief, in 11,5% verdacht tot zeer verdacht en in 4,7% fout negatief, terwijl in 2,0% de punctie was mislukt (Pap. 0). Door combinatie van het fysische onderzoek, mammografie en cytologie werden 147 van de 148 carcinomen gediagnostiseerd. De fout negatieve en de verdachte punctaten werden geanalyseerd.

#### VII. **Patienten van het RRTI**

In de jaren 1974-1978 werden 1171 mamma-afwijkingen gepuncteerd waarvan er 894 konden worden geëvalueerd (282 maligne en 612 benigne). Ook bij de RRTI-patiënten was bij de benigne laesies het cytologische onderzoek nooit fout positief, echter wel vijfmaal zeer verdacht en 16 maal verdacht. Het fysische onderzoek was 38 maal ten onrechte verdacht en de mammografie 94 maal. Bij de 194 histologisch bevestigde maligne tumoren was het cytologische onderzoek in 73,7% zeker positief, in 16,5% verdacht/zeer verdacht, in 6,7% fout negatief terwijl de punctie in 3,1% technisch faalde (Pap. 0). Ook bij de RRTI-patiënten was slechts bij één van de 194 histologisch bevestigde maligne tumoren de combinatie van fysisch onderzoek, mammografie en cytologie fout negatief. Bij de door de cytoloog verrichte puncties bevatten 6,2% van de punctaten geen mamma-epitheel, bij de door anderen verrichte puncties 20,6%. Dit verschil is significant. Het resultaat van het cytologische onderzoek is dan ook bij de door de cytoloog gepuncteerde tumoren beter (93,1% verdacht of positief) dan bij door minder ervarenen gepuncteerde tumoren (82,8% verdacht of positief).

#### VIII. **Discussie**

De cytologische beelden van benigne en maligne processen worden opnieuw besproken gebruikmakend van de gegevens die het onderzoek heeft opgeleverd. Hierna worden de technisch mislukte puncties geanalyseerd evenals de fout negatieve punctaten. Belangrijke factoren zijn de ervaring van degene die de punctie heeft verricht, de afmeting van de tumor in relatie tot de grootte van de mamma, de structuur van het carcinoom (scirrheus), mastopathische veranderingen in de omgeving van de tumor en wat betreft de interpretatie van de cytologische beelden het voorkomen van kleincellige carcinomen met geringe kernpolymorfie en geringe dissociatie van de tumorcellen. Van de 51 verdachte en zeer verdachte punctaten bij carcinomen werden er 12 bij "blinde" herbeoordeling met zekerheid positief beoordeeld. De sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde van het fysische onderzoek, de mammografie en de cytologie worden behandeld. Dit leidt tot de bespreking van de triple diagnostiek, waarbij de gegevens van 304 maligne tumoren en 1014 benigne laesies worden geanalyseerd. Door de combinatie van de drie onderzoeksmethoden werden 99,4% van de carcinomen gediagnostiseerd. Bij 68,8% van de benigne laesies was de uitkomst van de gehele triple diagnostiek negatief voor maligniteit. Bij deze patiënten werd het verantwoord geacht af te wachten en geen lokale excisie te verrichten. Voorwaarde hierbij is een goede follow-up. Uiteraard waren er andere indicaties zoals pijn, angst, in grootte toenemende tumor, waardoor in een aantal gevallen wel tot operatie werd overgegaan.

Indien de uitkomst van één of meer van de drie onderzoeksmethoden verdacht is voor maligniteit dient in het algemeen histopathologisch onderzoek te worden verricht.

Als het cytologische onderzoek zeker positief is en het wordt gesteund door fysisch en/of mammografisch onderzoek kan een grote chirurgische ingreep worden verricht zonder voorafgaand histologisch onderzoek. Toepassing van de regels van de triple diagnostiek heeft ertoe geleid dat in RRTI en ZZH het aantal excisies van benigne afwijkingen klein is in relatie tot het aantal geopereerde carcinomen. Deze conservatieve behandeling van benigne laesies bespaart de patiënt psychische belasting, voorkomt littekenvorming in de mamma, waardoor in de toekomst palpatie en mammografie beter mogelijk zijn, en werkt ook kostenbesparend.

Dit onderzoek had hoofdzakelijk betrekking op palpabele afwijkingen. In het kader van de vroege opsporing zullen er steeds meer mammografisch gedetecteerde niet palpabele laesies voorkomen. Het cytologische onderzoek kan ook bij de analyse hiervan een rol spelen. Er is dan apparatuur nodig voor "geleide" puncties. Hiervoor komt in de eerste plaats de echografie in aanmerking. In het kader van een bevolkingsonderzoek of in een regio waar centralisering van dit gespecialiseerde mamma-onderzoek mogelijk is zou ook een apparaat voor stereotactische punctie kunnen worden ingezet.

## X. SUMMARY

### I. Introduction

Patients with breast complaints who are referred to the Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut or to the surgical outpatients department of the Zuiderziekenhuis Rotterdam are examined according to a protocol which includes a physical examination, mammography and fine needle aspiration cytology. By use of this so-called "Triple Diagnosis" it is hoped that the following will be achieved:

- a) To establish an almost certain diagnosis in patients with carcinoma in order to give them accurate information prior to operation and in a large number of patients surgical treatment without prior histopathological investigation.
- b) To limit the number of excision biopsies in patients with benign lesions as far as possible.

In this Thesis a retrospective evaluation of the value of the Triple Diagnosis method is reported and in particular of the reliability of the cytological diagnosis.

After reviewing the historical background and some preliminary information concerning the patient material and methods of investigation, two full chapters are devoted to technical procedures and cytomorphology. This is followed by an in depth analysis of patients referred to the two hospitals. In the discussion the results from the two groups are combined and analysed in comparison to relevant data from the literature.

### II. Historical development

In this chapter the development of breast cytology is discussed with reference to aspiration cytology in general. The aspiration biopsy of palpable tumours was systematically applied to breast tumours by Martin and Ellis at the Memorial Hospital, New York from 1926. In The Netherlands aspiration biopsy of tumours was performed by Deelman as early as 1918. The aspirated material was only examined histologically, however. In 1931 Mannheim performed fine needle aspiration biopsy (FNA) exclusively for cytological examination and published an excellent description of the results obtained.

In 1927 Dudgeon and Patrick studied dab smears and reported on their value in diagnosis. They did not, however, perform aspiration biopsies.

After the second world war aspiration biopsy cytology (ABC) was developed amongst others by Lopes Cardozo (1960) and Minder in The Netherlands, Cornillot and Verhaege (1955) and Zajdelia (1967) in France, and Söderstrom (1966) in Sweden.

The extensive development of the use of FNA biopsy and its international recognition as a diagnostic technique is largely due to two Swedes, Sixten Franzén and Joseph Zajicek. The great service which Zajicek rendered was in the definition of cytological patterns and the evaluation of the results of cytological examination (1974). Through his efforts aspiration cytology was transformed from a difficult art into an acceptable routine diagnostic method. This provided a strong stimulus for the development of aspiration biopsy cytology.

Even in the USA where there was little enthusiasm in the beginning, an increasing interest is detectable as is evident from the publications of American authors (Kline 1976, Frable 1983, Linsk and Franzén 1983).

### III. **The patients and investigation methods**

The investigation was carried out on two groups of patients, from the RRTI and ZZH during a period of 5 years from 1974 to 1978. Fine needle aspiration biopsies were performed on patients with breast complaints in whom a more or less circumscribed palpable tumour was present. Further FNA was performed in a small group of patients without palpable lesions where the mammogram was suspicious. The group of patients from Zuiderziekenhuis is representative of patients with complaints arising in the mammary gland, referred to the surgical outpatients department of a general hospital. The RRTI group was a more complex one, as well as patients attending the outpatient clinic for breast investigation there were also patients who were referred directly to a radiotherapist and patients who were under treatment or follow-up for another malignant process whereby abnormalities were found in the breast. The groups of patients from each hospital were analysed separately because of these fundamental differences. The RRTI group contained a relatively large number of inoperable carcinomas, in this group breast metastases were observed originating from other primary carcinomas and a greater number of the biopsies was performed by inexperienced persons than in the ZZH group.

The results of the cytological investigation, physical examination and mammography were compared with the definitive diagnosis. The gold standard was histologic follow-up in 610 cases, clinical findings in 95 cases with inoperable carcinoma and a follow-up period of 2 to 7 years in the remaining 778. This observation period was considered sufficient to rule out malignancy.

The aspiration biopsies were performed with a thin needle using the "pistol grip". The specimens were stained by the May Grünwald-Giemsa technique. Reporting included a description of the aspirate, a conclusion and a Papanicolaou classification. The Pap classification is practical for internal use since this code is more convenient and easier for clinicians to understand than a description. Furthermore it was evident while evaluating the results of this study, that the Papanicolaou classification is useful to establish confidence levels.

### IV. **Techniques**

This chapter describes thin needle aspiration biopsy of palpable lesions. The needles have an outer diameter of 0.6 to 0.8 mm. Biopsies were performed using the Swedish method with a pistol grip and a disposable 20 ml syringe. The pistol grip makes it possible to use one hand for positioning as well as operating the syringe effortlessly. The other hand is thus free to fix the lesion being sampled.

Other aspiration techniques are also described "the vacuum blocked syringe (Lopes Cardozo) and an ordinary syringe (Zajdela). Attention was also given to guided FNA of non-palpable lesions. During the period 1974-1978 no use was made of guided biopsies, only in recent years ultrasound became available.

Subsequently attention was paid to the preparation of smears and the staining methods. Although we use the Pap staining method in our laboratory, the May Grünwald-Giemsa staining method is to be preferred in ABC. The cytology report has been discussed, as well as the significance of the Pap classifications as mentioned above.

Complications of cytological biopsy.

To prevent the development of a haematoma at the site of biopsy, pressure was applied for some time with a gauze.

The fine needle aspiration biopsy technique has been rejected due to the risk of dissemination of tumour cells, by those who do not realize that every manipulation of a tumour during physical examination or surgical excision carries this risk. Metastases in the needle tract are extremely rare in FNA biopsies. As far as lymphogenic and haematogenic metastases are concerned Berg and Robbins (1962) published a comparative study with a follow-up period of 15 years demonstrating that there was no significant difference in the percentage survival between patients with breast carcinoma who had or had not undergone fine needle aspiration biopsy.

## V. **Cytomorphology**

This chapter was written before commencing the study, thus before an analysis and re-evaluation of the biopsies were made. It furnishes the background knowledge and literature information upon which the original evaluation was founded. In Chapter VIII this background information is compared with the results of the investigation and supplied with relevant comments.

In the first place, a description of the cell types is given, epithelial and non-epithelial, which could be found in breast aspirates. Next follows a description of the cytological patterns of benign processes: mastitis, fat necroses, cysts, duct papilloma, fibrocystic disease, adenofibroma, lipoma and gynaecomastia. In fibrocystic disease and adenofibroma, attention is directed to the occurrence of groups of atypical cells which could be considered suspicious for malignancy.

The discussion of the cytology of mammary carcinoma begins with a summary of the criteria of malignancy as formulated by Papanicolaou. Important for the diagnosis of mammary carcinoma are: enlargement of nuclei, anisonucleosis, irregular arrangement of cells (crowding as well as dissociation). Diminished nuclear-cytoplasmic ratio is not an important criterium since there are breast carcinomas with little cytoplasm as with much cytoplasm. An increase of the number of nucleoli, variation in size and shape of the nucleoli may be present but are rarely of great diagnostic value since they are often part of the nuclear pleomorphism. The nucleoli are important, however, in small cell carcinoma. The diagnosis of medium size and large cell carcinomas is generally easy. Small cell carcinoma may give diagnostic problems because the clusters of small tumour cells are sometimes difficult to differentiate from tightly packed clusters of proliferating epithelial cells in fibrocystic disease. In these cases it is important to note small changes in the size and form of the nuclei, the presence of nucleoli and as an important criterium the dissociation of tumour cells. The presence of detritus and sometimes calcification may be indicative of intraductal carcinoma. Mucinous carcinoma may be recognised by the presence of mucin in the aspirate. The cytological typing of breast tumours should correlate as far as possible to the histological classification. For this purpose the World Health Organization (WHO) classification (second edition 1981) was chosen.

In our laboratory no classification was given to breast carcinomas with exception of mucinous carcinoma and on occasions there was suggestion of an intraductal component. The different cytological classifications proposed by Zajicek are referred to with special attention to the theoretical background concerning the origin of breast carcinoma in the extralobular or intralobular ducts.

The chapter closes with a short consideration of the non-epithelial tumours such as the phyllodes tumour.

## VI. **Patients of the Zuiderziekenhuis**

It is estimated that 80% of the patients with mammary gland complaints attending the surgical outpatients department are eligible for a cytological examination.

This concerns 727 patients during the period 1974-1978. In these patients 900 mammary lesions were punctured (859 in females and 41 in males) of which 162 were cyts (18%). The definitive diagnosis was made in 270 cases by means of histopathological investigation (141 malignant and 129 benign), 7 cases of inoperable carcinomas were considered to be malignant by clinical investigation. In 312 lesions malignancy was ruled out during a follow-up period of 2 till 7 years. In 83 cases information was incomplete and in 228 cases the follow-up period was less than 2 years.

In the 441 benign lesions (129 histologically confirmed and 312 with a follow-up period of 2 till 7 years) the cytological examination was never positive or highly suspicious for malignancy (Pap. IV and V), only 5 cases were presented as falsely suspicious (Pap. III). These include 2 cases of histologically confirmed mastopathy, 1 adenofibroma, 1 aspiration during pregnancy and 1

which displayed the clinical picture of mastopathy (of the 441 benign lesions physical examination was suspicious in 41 cases and mammography in 65 cases).

In a number of cases with suspicious physical examination and/or mammography and negative cytology it was decided, after reviewing physical examination and mammography, against a local excision. This appears to be justified retrospectively.

The findings on clinical investigation, mammography and cytology are discussed in the following histologically confirmed benign lesions: adenofibroma (27), fibrocystic disease (58), duct papilloma (11), lipoma (7), mastitis (9), scar reaction (1), fat necrosis (2), epithelial cysts (1), phyllodes tumour (1), gynaecomastia (7).

Diagnosis of mammary carcinoma was made in 141 cases by histological examination and in 7 inoperable tumours by clinical investigation which presented a strong evidence for malignancy. Cytology was positive in 121 cases (81.8%) suspicious to highly suspicious in 17 cases (15.5%) and false negative in 7 cases (4.7%) while in 3 cases (2.0%) the aspirate contained no epithelial cells and the biopsy was considered unsatisfactory.

In 7 cases both physical investigation and mammography turned out to be false negative. Cytology of these 7 cases resulted in 2 suspicious and 4 positive reports; the aspiration biopsy of the remaining patient was unsatisfactory. This indicates that in 148 carcinomas the triple diagnostic method failed only once. It appeared that the false negative and uncertain cytological examinations only caused minimal delay in treatment. The time between cytological examination and operation was averaged around 12.7 days for Pap. V, 17.6 days for Pap. III and Pap. IV and 20.8 days for Pap. 0, I and II.

The procedure followed at operation was dependent on the cytological investigation: a negative or suspicious cytological examination was nearly always followed by histological investigation before surgery. A positive cytology together with a suspicious or positive physical examination and/or mammography is normally followed by radical mastectomy without a preceding histological investigation. The analysis of the false negative and of the suspicious cytological examinations which are given much attention in this chapter, will be presented together with the RRTI patients in the Discussion.

Thirty patients with breast carcinoma also had a fine needle aspiration biopsy of their axillary lymph nodes. Of 19 patients with histologically proven axillary metastases, the cytological investigation was positive in 17 cases and false negative in 2 cases. Five patients without axillary metastases had a cytological correct negative diagnosis.

## VII. **Patients of the Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut**

During the period 1974-1978, 1171 breast lesions were aspirated in 984 patients (1124 in females and 47 in males) of which 213 were cysts (18.2%). The cytologist performed the FNA in 829 lesions, 316 were aspirated by others, in 26 cases persons who performed the FNA were unknown. The aspiration biopsies performed by the cytologist did not contain mammary epithelium in only 6.2% of cases, the aspirations performed by others in 20.6%. The percentage of aspiration biopsy not containing epithelium can be used as a measure of technical experience of the operator.

Definitive diagnosis was made in 340 cases by histological examination (194 malignant, 146 benign). In 78 inoperable carcinomas and in 10 cases of tumour metastases in the breast malignancy was proved by clinical investigation.

In 466 cases the follow-up period from 2 to 7 years was considered sufficient to rule out malignancy. Two-hundred-thirty aspirated lesions were excluded because of too short follow-up period or incomplete information. In 146 histologically confirmed benign lesions cytology was never positive for malignancy (Pap. V); there were, however, 14 falsely suspicious (Pap. III) and 5

highly suspicious (Pap. IV) aspiration biopsies. The 5 aspirates in category Pap. IV were all in fibrocystic disease. The aspiration biopsies of class. Pap. III were histologically diagnosed as adenofibroma (3), fibrocystic disease (9), duct papilloma (1) and mastitis (1).

In these 146 benign lesions the physical examination was suspicious in 18 cases and mammography in 49 cases. Of the 446 clinically benign lesions only 2 patients were suspicious on cytology. Physical examination was suspicious in 20 cases and mammography in 45 cases.

The data concerning the 194 histologically confirmed malignant tumours (187 primary mammary carcinoma, 1 Non-Hodgkin's lymphoma and 6 metastases in the breast) are as follows: The FNA was unsatisfactory in 6 cases (3.1%) in which the aspirate contained no cells. These biopsies were performed by less experienced physicians. Cytology was positive in 143 cases (73.7%), highly suspicious in 19 cases (9.8%), suspicious in 13 cases (6.7%) and false negative in 13 cases (6.7%).

This means that in 90.2% of malignant tumours cytology was either suspicious or positive. Both physical examination and mammography were negative in 16 malignant tumours. In these 16 tumours cytology was suspicious or positive in 15 cases and in 1 case the aspirate did not contain epithelial cells. Again the triple diagnosis failed only once.

The result of the cytology investigations was better when FNA was performed by the cytologist (93.1% of malignant tumours suspicious/positive) than was the case if the aspirations were done by less experienced (82.7%).

## VIII. Discussion

### A. The cytological presentation of benign and malignant lesions

#### Benign lesions

1. *Mastitis* is easily diagnosed by cytology. In subacute and chronic mastitis care should be taken not to interpret duct epithelium, proliferating fibroblasts or macrophages with large irregular nuclei as cells suspicious for malignancy.
2. A *subareolar abscess* is recognised by anucleated squamous cells mixed with leucocytes and histiocytes.
3. *Fat necrosis* is a clinical problem because palpable tumour and eventual retraction of the skin may rise the suspicion of malignancy. The cytological investigation aids in giving the right diagnosis.
4. *Fibroadenoma* is characterized by the presence of a great number of bipolar naked nuclei, many large sheets of duct epithelium and of stroma fragments. This picture is not really specific since a similar rich cellularity may occur also in cases of *fibrocystic disease*. Conversely a smear showing few epithelial cells can occur in case of hyalinised fibroadenoma. The palpable finding of a solitary lump is an important addition to the cytological investigation. In fibrocystic mastopathy protein deposition, macrophages and apocrine metaplasia can be found in a limited number of cases.  
On re-evaluation 72% of the fibroadenomas and 91% of the cases of fibrocystic disease were recognised.
5. *Cysts* formed 18% of the total number of aspirated breast lesions. Cytological examination of cyst fluid was of little value for the diagnosis of breast carcinoma.
6. *Tubular adenomas* are rare and cannot be diagnosed with certainty by cytological examination. Only one case was observed in which the aspirate contained sheets of epithelial cells without stroma fragments.

7. *Duct papillomas* are equally problematic to diagnose by cytology. The diagnosis may be suggested by the presence of "pseudo" papillary groups in nipple discharge and in aspirated fluid from a dilated duct. In one case the cytology was suspicious and in another false positive. Thus, it appeared that the differential diagnosis of duct papilloma and papillary carcinoma is difficult. The presence of papillary structures in cytological specimens is an indication for histological examination.
8. *Duct ectasia* can, if palpable, be aspirated in which inspissated secretion is obtained.
9. *Gynaecomastia* can be proved cytologically by the presence of duct epithelium. Care should be taken since in comparison to "normal" breast epithelium in females, the epithelial cells in gynaecomastia can be of greater size and have irregular nuclei.

### **Malignant lesions**

1. *Ductal carcinoma*. Invasive ductal carcinoma is by far the commonest. It is characterised by tumor cells arranged in clusters but single cells may also be present. One can differentiate between small cell, medium cell and large cell type; the medium cell type dominates in number.
2. The *invasive lobular carcinoma* is cytologically difficult to diagnose. The descriptions in literature are not consistent. The tumour cells are small and monomorphic. The so-called "Indian files" are rarely seen in cytological specimens.
3. *Mucinous carcinoma* is recognised by a background of mucin surrounding the tumour cells.
4. In *medullary carcinoma* a cellular smear is found composed of dissociated tumour cells with big nuclei, prominent nucleoli and a large amount of ill-defined cytoplasm. Lymphocytes may be present.
5. *Papillary carcinoma*. At aspiration blood is usually obtained. The smeared aspirate reveals clusters of cells in (pseudo) papillary arrangement.
6. The diagnosis of *apocrine carcinoma* was rarely made. The tumour cells have round nuclei and abundant cytoplasm. Differentiation from atypical benign apocrine cells may be difficult.
7. *Carcinoma with metaplasia*. Carcinoma with squamous metaplasia occurred twice: One case showed squamous cells with malignant characteristics and the other benign mature squamous cells.  
Mammary carcinoma with a small number of multinucleated osteoclastlike giant cells was found 3 times.
8. The diagnosis of *Paget's disease of the nipple* was made 4 times. Smears of the nipple and areola contained inflammatory cells and tumour cells, isolated and in small clusters.
9. In our laboratory the diagnosis of *mammary carcinoma in males* was made 9 times in a period of 15 years.



10. *Sarcomas* of the breast are rare; in our files is one case of liposarcoma. *Non-Hodgkin's lymphoma* was diagnosed 3 times: one primary in the breast and two metastatic.
11. The *phyllodes tumour* is cytologically characterised by large sheets of ductal epithelium and highly cellular stroma fragments. Of the 6 phyllodes tumours we observed in 3 cases cytological specimens did not contain stroma component.
12. Tumour *metastases* in the breast are relatively frequent in an institute as the RRTI. During a period of 16 years, 40 cases of metastases in the breast from various tumours were demonstrated by cytological examination.

#### B. Technique

The use of the "pistol grip" is recommended as the best aspiration technique in our hands. One hand can effortlessly hold the syringe as well as pull the plunger, while the lesion can be immobilised between two or more fingers of the other hand.

The result of the aspiration biopsy is in a large measure dependent on the experience and motivation of the performer. It appeared that 6.1% of the aspirations performed by the cytologist did not contain epithelial cells opposed to 19.3% performed by less experienced hands. Furthermore it appeared that in case of carcinoma only 1% of unsatisfactory aspirations were obtained by the cytologists in contrary to 7.3% by the less experienced.

The number of  $\pm$  6% unsatisfactory aspirates is in agreement with that reported in the literature. From our own experience as well as that in the literature, it appears that the best results are obtained when the cytologist himself performs the aspiration biopsies.

In the future, when ultrasound will play a larger role in the diagnosis of mammary tumours, then it will be inevitable that more aspiration biopsies will be performed by the radiologist.

At the present time in The Netherlands, in hospitals which do not have a clinical cytologist, most of the aspirations are performed by the surgeon.

Irrespective of who performs the aspiration, an optimal result can only be expected if there is sufficient experience and motivation.

#### C. False negatives

In the 6 false negative cases in Pap. class.I the aspiration was unsatisfactory 2 times. In the remaining 4 cases hardly can be spoken of a failure: in 2 cases there was no palpable lesion and in the remaining 2 cases a carcinoma was found at another site than the place where the aspiration was performed.

In the 12 false negative cases with Pap. class.II the aspiration was unsatisfactory 3 times, in 2 cases there was no palpable lesion, in one case the carcinoma was found at another site and in the remaining 8 cases there were errors in interpretation.

Three false negative aspirates were reinterpreted as suspicious or positive for malignancy.

#### D. False positives

False positive aspirations in Pap. class.V have not occurred in the period 1974-1978. It did, however, occur later: two in an aspiration biopsy after radiotherapy and once in a cystic fluid with papillary groups.

Because of the exceptional nature of these 3 cases, we may consider the impact on the accuracy of the cytology insignificant in the diagnosis of untreated solid mammary lesions.

False suspicious (Pap. III) and highly suspicious (Pap. IV) cases occurred 26 times (2.5% of the benign lesions). Five aspirates with Pap. class.IV all came from the RRTI patient group; the histological diagnosis in all these cases was fibrocystic disease. The 21 specimens in

Pap. class.III were comprised of: fibrocystic disease (13), fibroadenoma (4), duct papilloma (1), gynaecomastia (1), tuberculous mastitis (1), pregnancy (1).

It appears, thus, that atypia occurring in fibrocystic disease and fibroadenoma was the biggest stumbling block. The presence of bipolar naked nuclei is important in the evaluation of these cases.

#### **E. Suspicious (Pap. III) and highly suspicious (Pap. IV) aspirations in malignant neoplasms**

Of the total number of carcinomas 79.5% was diagnosed as positive with certainty. In 12.6% of cases the cytological diagnosis was suspicious (5%) or strongly suspicious (7.6%) for malignancy.

On re-evaluation these aspiration biopsies were divided in the following categories:

1. Sparse smears and smears with damaged cells (total 14, Pap. III 9, Pap. IV 5).
2. Cellular smears containing large amounts of benign epithelial cells and only a few clusters atypical cells (total 14, Pap. III 9, Pap. IV 5). The differential diagnosis in these cases is fibrocystic disease with atypia (e.g. sclerosing adenosis) or carcinoma.
3. Cellular smears containing tightly packed clusters of small cells having monomorphic nuclei (total 9, Pap. III 2, Pap. IV 7). The differential diagnosis of this type of aspirate is fibrocystic disease (adenosis) or small-cell carcinoma.
4. Specimens which on re-evaluation are interpreted with certainty as malignant (total 12, Pap. III 3, Pap. IV 9).
5. Two rare tumours: a Non-Hodgkin's lymphoma and a metastasis of a well differentiated squamous cell carcinoma.

Most authors mention a number of suspicious reports varying from 3.0 to 24.1 %. Our figure of 12.6% seems to be a good average.

It also appears from literature that, up to the present time, no objective cytological criteria have been found on which suspicious cytological specimens could be interpreted as malignant with certainty.

DNA investigation as well as morphometric studies revealed that there is an overlap between the results obtained in benign and malignant cases. This also appeared in our own planimetric studies on a limited number of suspicious aspirates.

## F. Sensitivity, specificity and predictive value

The results are listed in the following tables:

### 1. Sensitivity (%)

	RRTI group FNA performed by		ZZH group
	cytologist n = 130	others n = 58	n = 148
Pap. V	76.2	65.5 (73.1)	81.8 (83.4)
Pap. IV+V	86.2	75.5 (84.6)	86.5 (88.3)
Pap. III+IV+V	93.1	82.7 (92.3)	93.3 (95.2)

*Figures in parenthesis:*

*sensitivity after subtraction of unsatisfactory aspirations.*

*The results in the ZZH group are slightly better, but the difference is not statistical significant.*

*The difference between the aspirations performed by the cytologist and by others mainly depends on the unsatisfactory specimens (6) in the latter group.*

### 2. Specificity (%)

Specificity	RRTI	ZZH
Pap. V	100	100
Pap. IV+V	99.3	100
Pap. III+IV+V	96.3	98

### 3. Predictive values of suspicious and positive results of the cytological examination

Predictive value of	RRTI	ZZH
Pap. V	100%	100%
Pap. IV	79.1	100
Pap. III	44.8	66.7

*These values are only valid for a given prevalence which for these patients was 28%.*

## G. The triple diagnosis, a combination of physical examination, mammography and cytology

The sensitivity of the physical examination was 77%, the specificity 92% and the predictive value of a suspect or positive physical examination was 76%.

In the period 1974-1978 the sensitivity of mammography was 83%. In the years 1981-1982 the sensitivity increased to 91%.

The triple diagnosis as applied in the RRTI and ZZH has the following rules:

1. In the case of an unequivocal cytological diagnosis of malignancy (Pap. V) which is supported by physical examination and/or mammography, major surgery can be performed without a preceding histological examination.
2. In the event of suspected malignancy by cytology, mammography or physical examination, biopsy for histological examination has to be performed.
3. In case cytology, mammography and physical examination are negative for malignancy excision biopsy and histological examination is found to be unnecessary, but the patient has to remain under observation.

The results of the triple diagnosis in 1318 cases are as follows:

a. *Malignant neoplasms with histologic follow-up (304)*

Physical examination suspicious/positive	229 (75%)
Mammography suspicious/positive	252 (82%)
Physical examination and/or mammography suspicious/positive	281 (93%)
Cytology suspicious/positive	276 (91%)
Physical examination, mammography, cytology suspicious/positive	302 (99%)

b. *Benign lesions (1014)*

	Excision biopsy		Total
	Yes	No	
Physical examination, mammography, cytology negative	149	640	789 (77.8%)
Physical examination and mammography negative, cytology suspicious	11	4	15 ( 1.5%)
Physical examination and/or mammography suspicious, cytology negative	89	114	203 (20.0%)
Physical examination and/or mammography suspicious and cytology suspicious	7	-	7 ( 0.7%)
	256	758	1014

*With the combination of physical examination, mammography and cytology, 99% of carcinomas were diagnosed. Only two cases produced false negative results due to insufficient aspiration and not to false interpretation.*

*In 218 carcinomas with a positive cytology, the physical examination and/or mammography were positive too, so that surgery could be performed without frozen section examination.*

*The result of the triple diagnosis in 77.8% of benign lesions was negative for malignancy. In these cases there was no need for excisional biopsy. However, excisional biopsy was performed in 149 cases on indications as pain, anxiety, increase in size of the lesion, etc.*

*The table indicates that in a number of cases with suspicious physical examination or mammography no local excision was performed when the result of cytological examination was negative for malignancy.*

*On re-evaluation the physical examination and mammography, it was decided to wait; retrospectively this action appeared just. Also, a suspicious cytology with a negative physical examination and mammography resulted in 4 cases not receiving excisional biopsy.*

*From our study it appears that the use of the triple diagnosis can strongly limit the number of excisional biopsies for benign lesions. Next to psychological and medical arguments (no scar formation making interpretation of palpation and mammography difficult in the future) one has also to consider the financial aspects.*

## XI. LITERATUUR

- ABRAMS, H.L., Spiro, R., Goldstein, N.: Metastasis in carcinoma. Analysis of 1.000 autopsied cases. *Cancer* 3:74-85, 1950.
- AZZOPARDI, J.G.: Problems in breast pathology. W.B. Saunders, London, Philadelphia, Toronto, 1979.
- BABES, A.: Diagnostic du cancer du col utérin par les frottis. *Presse Méd.* 36:451-454, 1928.
- BARNES, W.C.: Management of cystic disease of the breast. *Amer.J.Surg.* 129:324-325, 1975.
- BERG, J.W., Robbins, G.F.: A late look at the safety of aspiration biopsy. *Cancer* 15:826-827, 1962.
- BJURSTAM, N., Hedberg, K., Hultborn, K.A., Johansson, N.T., Johnsen, C.: An evaluation of clinical examination, mammography, thermography and aspiration biopsy in breast disease. *Progr.Surg.* 13:1-65, 1974.
- BLACK, M.M.: Fine needle aspiration and breast disease. *Lancet* I:284, 1981.
- BLONK, D.I.: Cytologische diagnostiek van palpabele mamma afwijkingen. *IKR bulletin* 4(2):9-11, 1980.
- BLONK, D.I.: Aspiratie cytologie van de mamma in het kader van de triple diagnostiek. *IKR bulletin* 8(3):17-18, 1984.
- BONDERSON, L.: Aspiration cytology of breast carcinoma with multinucleated reactive stromal giant cells. *Acta Cytol.* 28:313-316, 1984.
- BOON, M.E., Lykles, C.: Imaginative approach to fine needle aspiration cytology. *Lancet* II:1031-1032, 1980.
- BOON, M.E., Trott, P.A., Kaam, P.A., Kurver V.H., Leach, A., Baak, J.P.A.: Morphometry and cytodagnosis of breast lesions. *Virchows Arch.path.Anat.* 396:9-18, 1982.
- BOQUOI, E., Krebs, S., Kreuzer, G.: Feulgen - DNA - Cytomorphometry on mammary tumor cells from aspiration biopsy smears. *Acta cytol.* 19:326-329, 1975.
- BREZINA, K.: Röntgenologisch gezielte Mammabiopsie. *Fortschr.Röntgenstr.* 122:330-334, 1975.
- CAMPBELL, J.H., Cummins, S.D., Durwood, L.K., Mathews, W.R.: Secondary breast cancer of prostatic origin. *JAMA* 179:458-460, 1962.
- CAPEWELL, S.J., Wadhera, V., Wilson, R.G.: Aspiration cytology in breast disease. *Lancet* II:1031, 1980.
- COLEMAN, D.V.: Aspiration cytology in preoperative management of breast cancer. *Lancet* II:1083, 1980.
- COOK, S.S.: Adenocarcinoma of the breast with osseous metaplasia. *Acta Cytol.* 28:317-320, 1984.
- CORNELISSE, C.J., de Koning, H.R., Arentz, P.W., Raatgever, J.W., van Heerde, P.: Quantitative analysis of the nuclear area variation in benign and malignant breast cytology specimens. *Analyt.Quant.Cytol.* 3:128-134, 1981.
- CORNILLOT, M., Verhaeghe, M.: Confrontation clinique et cytologique dans les tumeurs du sein. *Cancérologie* 2:204-214, 1955.
- DEELMAN, H.T.: Diagnostische punctie bij gezwellen. *Ned.T.Geneesk.* 62:744-749, 1918.
- DIXON, J.M., Miller, W.R., Scott, W.N., Forrest, A.P.M.: The morphological basis of human breast cyst populations. *Brit.J.Surg.* 70:604-606, 1983.
- DIXON, J.M., Lamb, J., Anderson, T.J.: Fine needle aspiration of the breast: importance of the operator. *Lancet* II:564, 1983.

- DROESE, M.: Aspirationszytologie der Schilddrüse. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1979.
- DRONKERS, D.J.: De betrouwbaarheid van mammografie. Ned.T.Geneesk. 123:955-958, 1979.
- DUDGEON, L.S., Patrick, C.V.: A new method for the rapid microscopical diagnosis of tumours: with an account of 200 cases so examined. Brit.J.Surg. 15:250-261, 1927.
- DZIURA, B.R., Bonfiglio, T.A.: Needle cytology of the breast. A quantitative and qualitative study of the cells of benign and malignant ductal neoplasia. Acta Cytol. 23:332-340, 1979.
- ENGZELL, U., Esposti, P.L., Rubio C., Sigurelson, A., Zajicek, J.: Investigation on tumour spread in connection with aspiration biopsy. Acta Radiol. 10:385-398, 1971.
- FOX, C.H.: Innovation in medical diagnosis - the Scandinavian curiosity. Lancet I:1387-1388, 1979.
- FRABLE, W.J.: Thin-needle aspiration biopsy. W.B. Saunders, Philadelphia, 1983.
- FRABLE, W.J.: Fine-needle aspiration biopsy. Hum.Pathol. 14:9-28, 1983.
- FRABLE, W.J.: Needle aspiration of the breast. Cancer 53:671-676, 1984.
- FRANZÉN, S., Giertz, G., Zajicek, J.: Cytological diagnosis of prostatic tumours by transrectal aspiration biopsy: A preliminary report. Brit.J.Urol. 32:193-196, 1960.
- FRANZÉN, S., Zajicek, J.: Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast. Critical review of 3479 consecutive biopsies. Acta Radiol.Ther. Phys.Biol. 7:241-262, 1968.
- FURNIVAL, C.M., Hughes, H.E., Hocking, M.A., Reid, M.M.W., Blumgart, L.H.: Aspiration cytology in breast cancer - its relevance to diagnosis. Lancet II:446-449, 1975.
- GALBLUM, L.I., Oertel, Y.C.: Subareolar abscess of the breast: Diagnosis by fine-needle aspiration. Amer.J.Clin.Pathol. 80:496-499, 1983.
- GARDECKI, T.I.M., Hogbin, B.M., Melcher, D.H., Smith, R.S.: Aspiration cytology in the preoperative management of breast cancer. Lancet II:790-792, 1980.
- GEEL van, A.N.: Borstkanker bij de man. Dissertatie, Nijmegen, 1983.
- GHOSH, A.K., Mason, D.Y., Spriggs, A.I.: Immunocytochemical staining with monoclonal antibodies in cytologically "negative" serous effusions from patients with malignant disease. J.Clin.Pathol. 36:1150-1153, 1983.
- GHOSH, A.K., Spriggs, A.I., Taylor-Papadimitriou, J., Mason, D.Y.: Immunocytochemical staining of cells in pleural and peritoneal effusions with a panel of monoclonal antibodies. J.Clin.Pathol. 36:1154-1164, 1983.
- GOLINGER, R.C., Gregorio, R.M., Fisher, E.W.: Tumor cells in venous blood draining mammary carcinomas. Arch.Surg. 112:707-708, 1977.
- GOODE, J.V., Mc Neill, J.P., Gordon, C.E.: Routine aspiration of discrete breast cysts. Arch.Surg. 70:686-693, 1955.
- GRUBB, C.: Colour atlas of breast cytopathology. Aylesbury. HM + M Publ. Ltd., 1981.
- GRUNZE, H., Spriggs, A.I.: History of clinical cytology. 2nd Ed. Verlag Ernst Giebel, Darmstadt, 1983.
- HAAGENSEN, C.D.: Diseases of the breast. 2nd Ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1971.
- HABIF, D.V., Perzin, K.H., Lipton, R., Lattes, R.: Subareolar abscess associated with squamous metaplasia of lactiferous ducts. Amer.J.Surg. 119:523-526, 1970.
- HELM van der, J., Hische, E.A.H.: Gevoeligheid, specificiteit en diagnostische waarde van laboratoriumonderzoekingen. Ned.T.Geneesk. 123:1944-1951, 1979.
- HENDRIKS, J.H.C.L.: Population screening for breast cancer by means of mammography in Nijmegen. Dissertatie, Nijmegen, 1982.
- HIRSCHFELD, H.: Über isolierte aleukämische Lymphadenose der Haut. Z.Krebsforsch. 11:397-407, 1912.
- HIRSCHFELD, H.: Bericht über einige histologisch-mikroskopische und experimentelle Arbeiten bei den bösartigen Geschwülsten. Z.Krebsforsch. 16:33-39, 1917.

- HOLLEY, M.P., Clough, D.G.F., Duguid, H.L.D., Cuschieri, A.: Evaluation of the Cal antibody in the detection of malignant cells in fine needle aspirates from breast lumps. *Clin.Oncol.* 9:325-330, 1983.
- HOLMGREN, J., Jacobson, B., Nordenström, B.: Stereotaxic instrument for needle biopsy of the mamma. *Amer.J.Roentgenol.* 129:121-125, 1977.
- HUGHES, H.E., Dodds, T.C.: *Handbook of Diagnostic Cytology.* Edinburgh and London, Livingstone, 1968.
- JOHNSTON, J.H.: Aspiration as diagnosis and therapeutic procedure in cystic disease of the breast. *Am.Surg.* 139:635-643, 1954.
- KLEIN, D.L., Sickles, E.A.: Effects of needle aspiration on the mammographic appearance of the breast: A guide to the proper timing of the mammography examination. *Radiology* 145:44, 1982.
- KLINE, T.S.: Masquerades of Malignancy. A review of 4241 aspirates from the breast. *Acta Cytol.* 25:263-266, 1981.
- KLINE, T.S., Joshi, L.P., Neal, H.S.: Fine-needle aspiration of the breast: Diagnoses and pitfalls. A review of 3545 cases. *Cancer* 44:1458-1464, 1979.
- KLINE, T.S., Neal, H.S.: Needle aspiration of the breast - Why bother? *Acta Cytol.* 20:324-327, 1976.
- KLINE, T.S.: Alternative technique in fine-needle aspiration biopsy. *Hum.Pathol.* 14:1092, 1983.
- KOSS, L.G.: *Diagnostic cytology and its histopathologic bases.* 3rd Ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1979.
- KOSS, L.G.: Thin needle aspiration biopsy. *Acta Cytol.* 24:1-3, 1980.
- KREUZER, G., Boquoi, E.: Aspiration biopsy cytology, mammography and clinical exploration: A modern set up in diagnosis of tumours of the breast. *Acta Cytol.* 20:319-323, 1976.
- KREUZER, G., Boquoi, E.: *Zytologie der weiblichen Brustdrüse.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1981.
- KREUZER, G., Zajicek, J.: Cytologic Diagnosis of Mammary Tumors from Aspiration Biopsy Smears. III Studies on 200 carcinomas with false negative or doubtful cytologic reports. *Acta Cytol.* 16:249-252, 1972.
- LAZAREVIC, B., Beall Rodgers, J.: Aspiration cytology of carcinoid tumor of the breast - A case report. *Acta Cytol.* 27:329-333, 1983.
- LAZAREVIC, B., Katatikarn, V., Marks, R.A.: Primary squamous-cell carcinoma of the breast. *Acta Cytol.* 28:321-324, 1984.
- LEIMAN, G.: Squamous carcinoma of the breast: Diagnosis by aspiration cytology. *Acta Cytol.* 26:201-209, 1982.
- LIEM, S.J.: De pneumokystografie van de mamma. *Ned.T.Geneesk.* 121:119-120, 1977.
- LINSK, J.A., Franzén, S.: *Clinical aspiration cytology.* Lippincott, Philadelphia, 1983.
- LINSK, J., Kreuzer, G., Zajicek, J.: Cytologic Diagnosis of Mammary Tumors from Aspiration Biopsy smears. II Studies on 210 fibroadenomas and 210 cases of benign dysplasia. *Acta Cytol.* 16:130-138, 1972.
- LOPES CARDOZO, P.: Clinical cytology using the May-Grünwald-Giemsa stained smear. *Leyden, L.Stafleu,* 1954.
- LOPES CARDOZO, P.: Cytologisch onderzoek van de mamma. *Ned.T.Geneesk.* 106:630-634, 1962.
- LOPES CARDOZO, P.: *Atlas of clinical cytology. A contribution to precise cytodagnosis and cytological differential diagnosis with 3300 full-colour illustrations.* Leyden, 1975.
- LOPES CARDOZO, P.: *Punctie van de mamma voor cytologische diagnostiek.* *Ned.T. Geneesk.* 126:380-387, 1982.
- MANNHEIM, E.P.: Die Bedeutung der Tumorpunktion für die Tumordiagnose. *Z.Krebsforsch.* 34:574-593, 1931.



- MANOLIU, R.A., Ooms, G.H.: The accuracy of mammography. *Radiol.Clin.* 46:422-429, 1977.
- MARSAN, C., Bertini, B.  
La place des méthodes cytologiques dans le diagnostic des tumeurs du sein. *Pathol.Biol.* 8:343, 1960 (geciteerd door Schöndorf 1978).
- MARTIN, H.E., Ellis, E.B.: Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann.Surg.* 92:169-181, 1930.
- MARTIN, H.E., Ellis, E.B.: Aspiration biopsy. *Surg.Gynec.Obstet.* 59:578-589, 1934.
- Mc CREA, E.S., Johnston, C., Haney, P.J.: Metastases to the breast. *Amer.J.Roentgenol.* 141:685-690, 1983.
- Mc SWAIN, G.R., Valicenti, J.F., O'Brien, P.H.: Cytologic evaluation of breast cysts. *Surg.Gynecol.Obstet.* 146:921-925, 1978.
- MEISCHKE-DE JONGH, M.L., Blonk, D.I., Gan-Siau, I.N., den Hoed-Sijtsema, S., ter Laag, M.: Borstklachten en hun betekenis voor de diagnostiek van het mammacarcinoom. *Ned.T.Geneesk.* 127:2361-2367, 1983.
- MILLER, W.R., Dixon, J.M., Scott, W.N., Forrest, A.P.M.: Classification of human breast cysts according to electrolyte and androgen conjugate composition. *Clin.Oncol.* 9:227-232, 1983.
- MOURIQUAND, J., Dargent, M.: L'empreinte mammaire: Etude cytopathologique. *Bull.Ass.franc.,Cancer* 44:449-465, 1957.
- MRAVUNAC, M.: De betekenis van de aspiratie-cytologie in de moderne prae-operatieve diagnostiek van de mamma afwijkingen. Lezing Symposium "Nieuwe ontwikkelingen in de mammografie", Zeist, 23/24 april 1982.
- MÜHLOW, A.: A device for precision needle biopsy of the breast at mammography. *Amer.J.Roentgenol.Rad.Ther.Nucl.Med.* 121:843-845, 1974.
- MULLER, J.W.Th.: De behandeling van mammakysten. *Ned.T.Geneesk.* 124:37-39, 1980.
- NAP, M.: Carcinoembryonic antigen. An immunohistologic study. Dissertatie, Groningen, 1984.
- NAYAR, M., Saxena, H.M.K.: Tuberculosis of the breast. A cytomorphologic study of needle aspirates and nipple discharges. *Acta Cytol.* 28:325-328, 1984.
- NORDENSTRÖM, B., Zajicek, J.: Stereotaxic needle biopsy and preoperative indication of non-palpable mammary lesions. *Acta Cytol.* 21:350-351, 1977.
- NOVAK, R.: Position-controlled needle aspiration biopsy at mammography. *Fortschr.Röntgenstr.* 131:659-661, 1979.
- PAPANICOLAOU, G.N.: Atlas of exfoliative cytology. Harvard University Press. Cambridge, Mass., 1954.
- PEDIO, G.: Wertigkeit der Feinnadelpunktion in der Krebsdiagnostik. *Arch.Geschwulstforsch.* 54:69-75, 1984.
- PRIBE, W.A., Ockuly, E.A.  
Prostatic metastasis to the breast and the role of estrogens: case report and review. *J.Amer.Geriat.Soc.* 11:891-901, 1963.
- RANIERI de, E., Mandard, A.M., Juret, P., Couette, J.E., Delozier, T., Ollivier, J.M., Leplat, G., Rault, F.: Fiabilité de la ponction cytologique. Qui doit ponctionner les tumeurs du sein? *La Presse Médicale* 12:1527-1529, 1983.
- REAGAN, J.W.: Presidential address. *Acta Cytol.* 9:265-267, 1965.
- REDDING, W.H., Coombes, R.C., Monaghan, P., Clink, H.Mc.D., Imrie, S.F., Dearnaley, D.P., Ormerod, M.G., Sloane, J.P., Gazet, J.C., Powles, T.J., Neville, A.M.: Detection of micro-metastases in patients with primary breast cancer. *Lancet* II:1271-1274, 1983.
- ROMBACH, J.J.: Breast cancer screening, results and implications for diagnostic decision making. Dissertatie, Utrecht, 1980.
- ROSEMOND, G.P., Burnett, W.E., Caswell, H.T., Mc Aleer, D.J.: Aspiration of the breast cysts as a diagnostic and therapeutic measure. *Arch.Surg.* 71:223-229, 1955.

- ROSEMOND, G.P., Maier, W.P., Brobyn, T.J.: Needle aspiration of breast cysts. *Surg.Gynecol.Obstet.* 128:351-354, 1969.
- RÜMKE, Chr.L.: Kanttekeningen over de gevoeligheid, de specificiteit en de voorspellende waarden van diagnostische tests. *Ned.T.Geneesk.* 127:556-561, 1983.
- RUPNIK, E.J., Williams, E.L., Johnson, W.G.: Breast biopsy - an outpatient procedure using local anaesthesia. *Milit.Med.* 9:743-746, 1978.
- SANDISON, A.T.: Metastatic tumours in the breast. *Brit.J.Surg.* 47:54-58, 1959.
- SCHÖNDORF, H.: Die Bedeutung der Punktionszytologie bei der Abklärung verdächtiger Befunde in der Mamma. *Therapiewoche* 26:812-816, 1976.
- SCHÖNDORF, H.: Die Aspirationszytologie der Brustdrüse. Stuttgart, 1977.  
Eng.editie: *Aspiration Cytology of the Breast.* Philadelphia, 1978.
- SICKLES, E.A., Klein, D.L., Goodson, W.H., Hunt, T.K.: Mammography after needle aspiration of palpable breast masses. *Amer.J.Surg.* 145:395-397, 1983.
- SINNER, W.N., Zajicek, J.: Implantation metastasis after percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy. *Acta Radiol.Diagn.* 17:473-480, 1976.
- SÖDERSTRÖM, N.: Fine Needle Aspiration Biopsy. Almquist and Wiksell, Stockholm, 1966.
- SOLOW, R., Rosen, P.: Oral carcinoma metastatic to the breast. *Clinical Bulletin* 9:171-173, 1979.
- SQUIRES, J.E., Betsill, W.J.: Intracystic carcinoma of the breast. *Acta Cytol.* 25:267-271, 1981.
- STAWICKI, M.E., Jeng-Gwang Hiu: Malignant cystosarcoma phyllodes. A case report with cytologic presentation. *Acta Cytol.* 23:61-64, 1979.
- STAEHLER, W., Ziegler, H., Völter, D.: Zytodiagnostik der Prostata.  
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1975.
- STAHEL, R.: Diagnostische Drüsenpunktion. G. Thieme, Leipzig, 1939.
- STOFBERG, A.M.M.: De betekenis van het leucocytenconcentraat bij het aantonen van tumorcellen in het bloed. Dissertatie, Groningen, 1962.
- SVANE, G.: Stereotaxic needle biopsy of nonpalpable breast lesions. A clinical and radiologic follow-up. *Acta Radiologica Diagnosis* 24:385-390, 1983.
- SVANE, G., Silfverswärd, C.: Stereotaxic needle biopsy of nonpalpable breast lesions. Cytologic and histopathologic findings. *Acta Radiologica Diagnosis* 24:283-288, 1983.
- TABAR, L., Pentek, Z., Dean, P.B.: The diagnostic and therapeutic value of breast cyst puncture and pneumocystography. *Radiology* 141:659-663, 1981.
- TRAPASSO, R.L., Mc Carty Jr., K.S., Proia, A.D., Woodard, B.H., Johnston, W.W.: Adenosquamous differentiation: Mammary needle aspiration cytology. *Acta Cytol.* 25:196-198, 1981.
- TOOMBS, B.T., Kalisher, L.: Metastatic disease to the breast: clinical, pathologic and radiographic features. *Amer.J.Roentgenol.* 129:673-676, 1977.
- TROTT, P.A., Mc Kinna, J.A., Gazet, J.C.: Breast aspiration cytology. *Lancet* I:40, 1981.
- VERHAEGHE, M., Cornillot, M., Herbeau, J., Wurtz, A., Verhaeghe, G.: Le triple diagnostique cyto-radio-clinique dans les tumeurs du sein. *Mém.Acad.Chir.* 95:48-61, 1969.
- VERHAEGHE, M., Cornillot, M., Laurent, J.C.: La place et la fiabilité de la cytologie par ponction dans le diagnostic des tumeurs solides du sein. *Chirurgie* 107:652-655, 1981.
- VILAPLANA, E., Jiménez-Ayala, M.: The cytologic diagnosis of breast lesions. *Acta Cytol.* 19:519-526, 1975.
- VOLPE, R., Carbone, A., Nicolò, G., Santi, L.: Cytology of a breast carcinoma with osteoclastlike giant cells. *Acta Cytol.* 27:184-187, 1983.
- VON HAAM, E.: A Comparative Study of the Accuracy of Cancer Cell Detection by Cytological Methods. *Acta Cytol.* 6:508-518, 1962.
- VOSS, L.: Eine neue Methode zur Punktion und Markierung nicht tastbarer Mammaveränderungen. *Röntgen-Bl.* 35:54-57, 1982.

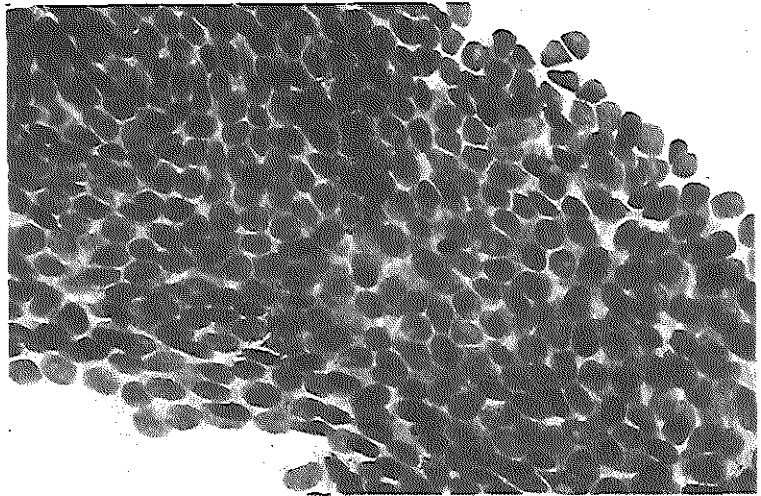
- WAARD, F., Collette, H.J.A., Rombach, J.J.: Het dom-project voor de vroege opsporing van borstkanker te Utrecht. Preventicon, Dom-project, Utrecht, 1982.
- WALKER-BRASH, R.M.T., Oatham, S.A., Randall, K.J.: Aspiration cytology in breast disease. *Lancet* II:1031, 1980.
- WALLGREN, A., Zajicek, J.: Cytologic presentation of mammary carcinoma on aspiration biopsy smears. *Acta Cytol.* 20:469-478, 1976.
- WALLGREN, A., Zajicek, J.: The prognostic value of the aspiration biopsy smear in mammary carcinoma. *Acta Cytol.* 20:479-485, 1976.
- WALTHER, M., Herrmann, U.: Brust Zysten und Ergebnisse der Punktionsbehandlung. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 111:1468-1474, 1981.
- WEBB, A.J.: A constant-suction fine-needle aspiration syringe. *Lancet* II:249-250, 1969.
- WEBB, A.J.: The diagnostic cytology of breast carcinoma. *Brit.J.Surg.* 57:259-264, 1970.
- WELLINGS, S.R., Jensen, H.M.: On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. *J.Nat.Cancer Inst.* 50:1111-1118, 1973.
- WILDMEISTER, W.: Zytodiagnostik der Schilddrüse. Beitrag der Feinnadelbiopsie zur Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1977.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Histological Typing of Breast Tumours. Sec.Ed., Geneva, 1981.
- ZAJDELA, A.: La place du diagnostic cytologique par ponction dans les tumeurs du sein. *J.Radiol.Electrol.Med.Nucl.* 48:682-683, 1967.
- ZAJDELA, A., Ghossein, N.A., Pilleron, J.P., Ennuyer, A.: The value of aspiration cytology in the diagnosis of breast cancer: experience at the Fondation Curie. *Cancer* 35:499-506, 1975.
- ZAJICEK, J.: Aspiration biopsy cytology.  
Part 1. Cytology of supradiaphragmatic organs. Basel, 1974.  
Part 2. Cytology of infradiaphragmatic organs. Basel, 1979.
- ZAJICEK, J.: The aspiration biopsy smear. In: Koss, L.G., *Diagnostic cytology and its histopathologic bases*. 3rd Edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1979.
- ZAJICEK, J., Caspersson, T., Jakobsson, P., Kudynowski, J., Linsk, J., Us-Krasóvec, M.: Cytologic Diagnosis of Mammary Tumors from Aspiration Biopsy Smears. Comparison of Cytologic and Histologic Findings in 2111 Lesions and Diagnostic Use of Cytophotometry. *Acta Cytol.* 14:370-376, 1970.
- ZAJICEK, J., Franzén, S., Jakobsson, P., Rubio, C., Unsgaard, B.: Aspiration biopsy of mammary tumors in diagnosis and research - A critical review of 2200 cases. *Acta Cytol.* 11:169-175, 1967.
- ZALOUDEK, C., Oertel, Y.C., Orenstein, J.M.: Adenoid cystic carcinoma of the breast. *Amer.J.Clin.Path.* 81:297-307, 1984.
- ZUSKA, J.J., Crile Jr. G., Ayres, W.W.: Fistulas of lactiferous ducts. *J.Surg.* 81:312-317, 1958.
- ZWAVELING, A.: Borstklachten en hun betekenis voor de diagnostiek van het mammacarcinoom. *Ned.T.Geneesk.* 127:2382-2383, 1983.



Afb. K1

Gedeelte van een groot veld ductusepitheel afkomstig van een adenofibroom. De kernen zijn rond-ovaal en variëren weinig in grootte en vorm, de nucleoli zijn klein, de chromatine structuur is regelmatig. Zelfs in dit grote veld liggen de cellen grotendeels in één laag; er is weinig kernoverlapping.

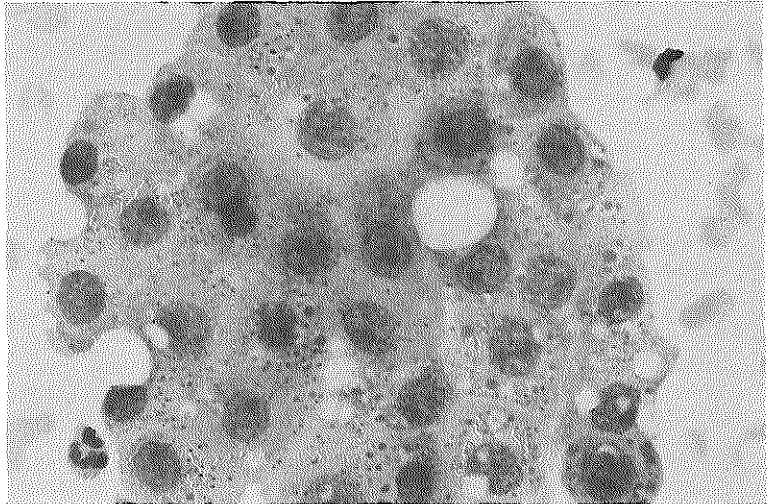
MGG, x175



Afb. K2

Apocriene metaplasie. De apocriene cellen hebben ronde kernen en prominente nucleoli. Het chromatine is grof, dit is een regressieve verandering. Het cytoplasma is in de MGG-kleuring basofiel met een rode korreling.

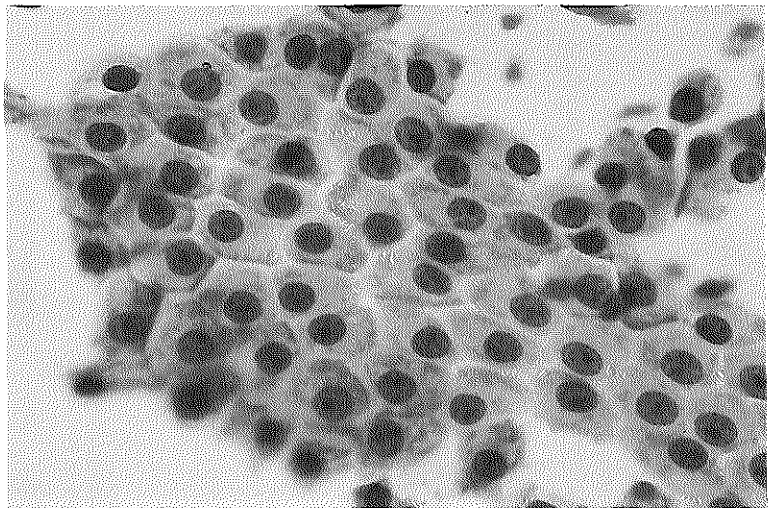
MGG, x440

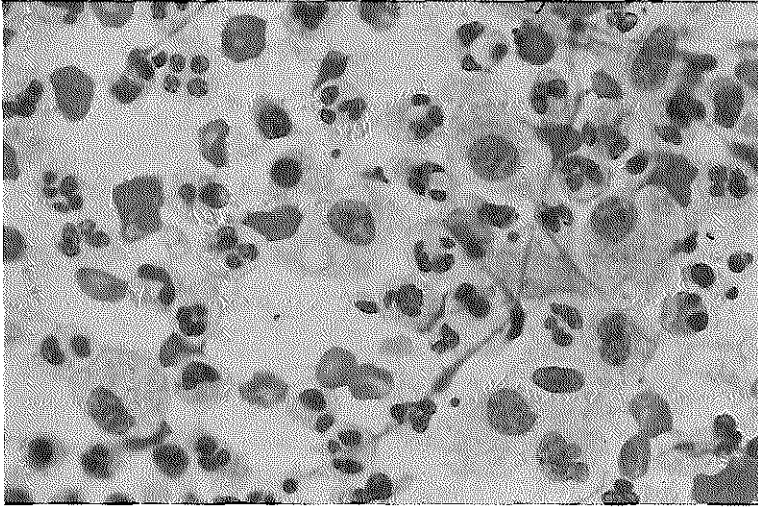


Afb. K3

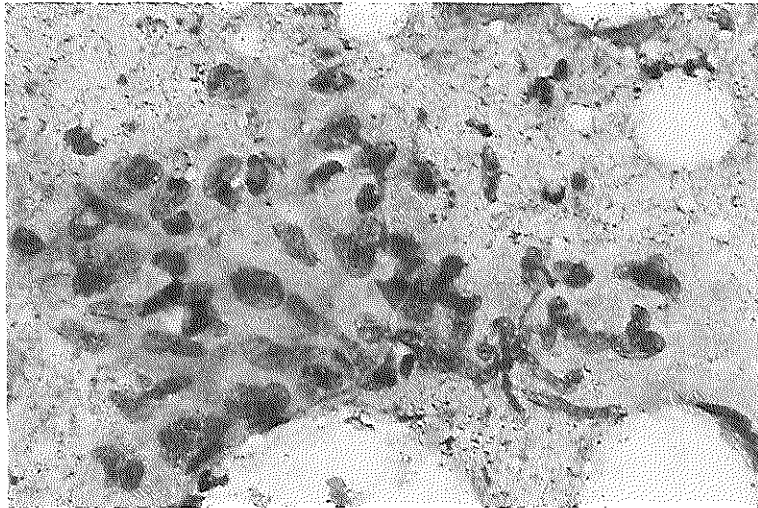
Apocriene metaplasie. De nucleoli zijn fraai rood gekleurd. Ook in de Papanicolaou-kleuring is het cytoplasma basofiel, in tegenstelling tot de histologische coupes met HE-kleuring, waarin apocriene cellen een eosinofiel cytoplasma hebben. De cellen zijn polygonaal, de celgrenzen zijn duidelijk zichtbaar.

Pap, x440

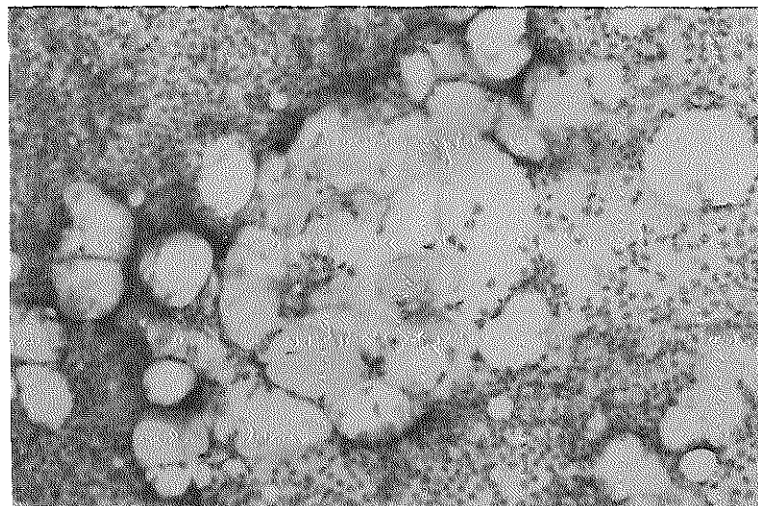




*Afb. K4  
Mastitis. Deze afbeelding toont  
segmentkernige leucocyten en  
macrofagen, passend bij een sub-  
acute mastitis. Pap, x700*



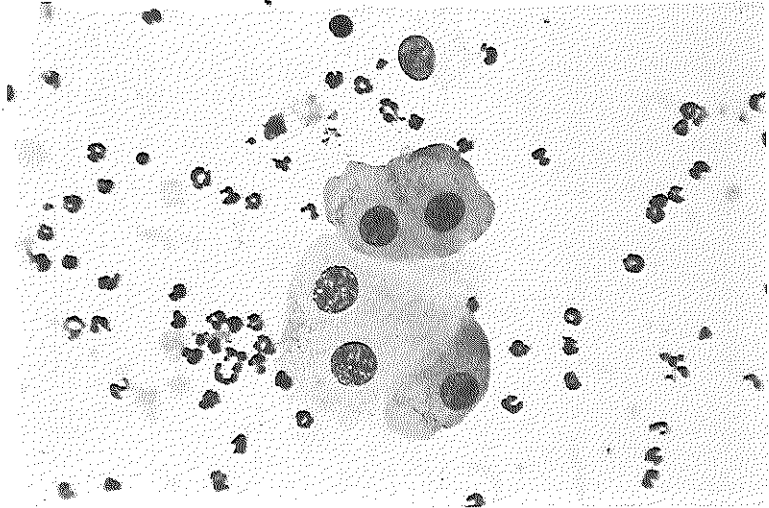
*Afb. K5  
Mastitis tuberculosa. Een veld  
epitheloïde cellen tegen een "vuile"  
achtergrond van necrose. Epi-  
theloïde cellen zijn te herkennen  
door hun langgerekte kernen, die  
soms, maar lang niet altijd, de  
vorm van een voetzool hebben.  
De chromatine structuur behoort  
fijn te zijn maar is hier grof en  
wijdmazig door regressieve ver-  
anderingen. Met de ZN-kleuring  
werden in dit punctaat zuurvaste  
staafjes aangetoond. MGG, x440*



*Afb. K6  
Ontstoken epitheelcyste of suba-  
reolair abces. Veel segment-  
kernige leucocyten en kernloze  
plaatepitheelcellen die een helder  
en "leeg" cytoplasma hebben.  
Hetzelfde cytologische beeld  
wordt gevonden bij geïnfecteerde  
atheroomcysten. MGG, x175*

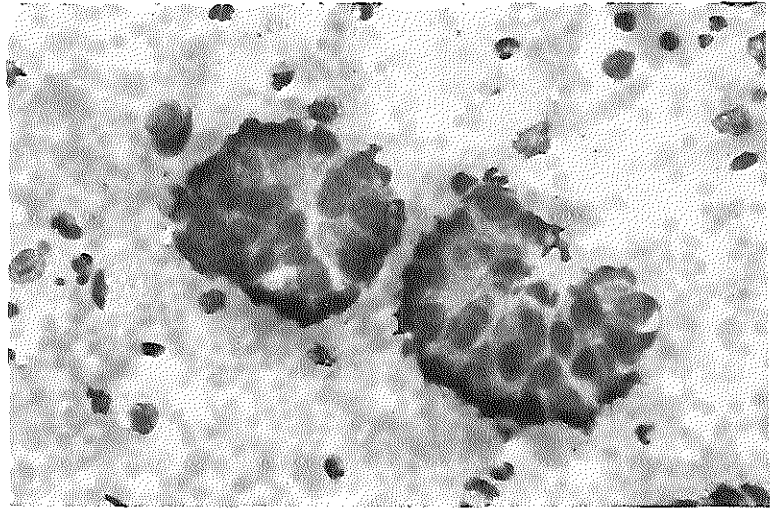
Afb. K7

Cystewandcellen. Bij deze cyste is de wand bekleed met apocriene cellen, die in het vloeibare milieu van het cystevocht enigszins afgerond zijn. De achtergrond van het preparaat toont de eigenaardige structuurtjes die kenmerkend zijn voor mammacysten, de "blue blobs", vermoedelijk resten van regressief veranderde cellen. MGG, x440



Afb. K8

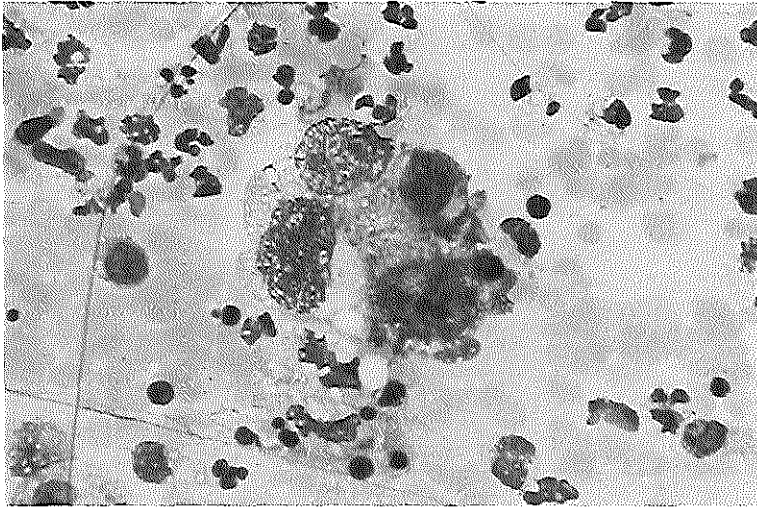
Cyste met papillomatose van de wand. Het vocht bevat sanguis, macrofagen en veel afgeronde groepen epitheelcellen. De kernen zijn groter dan bij "normaal" ductusepitheel, er is enige overlapping en variatie in grootte en vorm; de nucleoli zijn niet opvallend, mogelijk is er één mitose. Hoewel er geen kenmerken van maligniteit zijn vormt de aanwezigheid van bloed en papillaire groepen in het cystevocht een indicatie voor excisie en histopathologisch onderzoek. MGG, x440



Afb. K8a

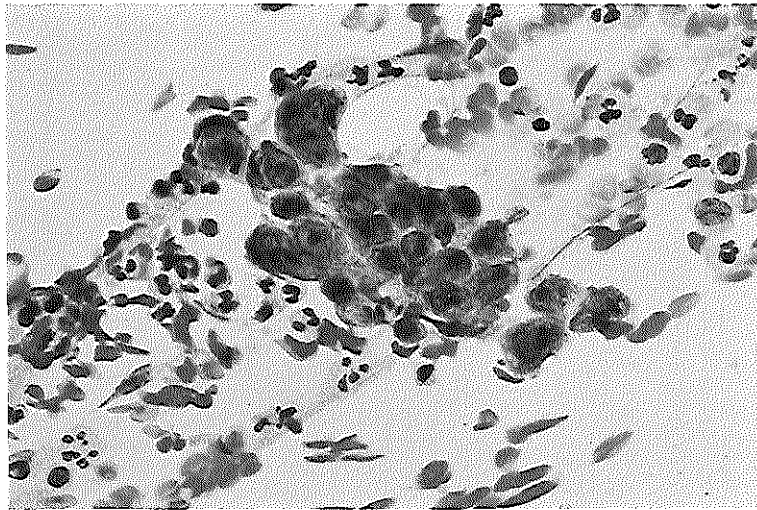
Het histologische beeld van de cyste met papillomatose.





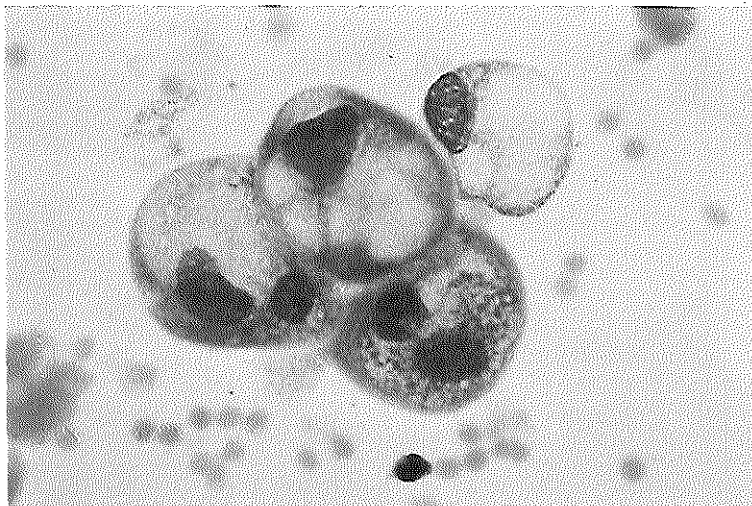
*Afb. K9*  
*Carcinoom in een cyste. Uit een grote cyste werd sanguinolent vocht opgezogen. Het sediment bevat erythrocyten, segment-kernige leucocyten en veel groepen tumorcellen. Deze afbeelding toont een afgeronde groep tumorcellen met grote kernen en prominente nucleoli. De grofmazige kernstructuur berust op regressieve veranderingen.*

*MGG, x560*



*Afb. K10*  
*Carcinoom in een cyste. Papanicolaou-kleuring van hetzelfde cystevocht als afbeelding 9. Een groep carcinoomcellen met hyperchromasie, anisokaryose en grote nucleoli.*

*Pap, x440*



*Afb. K11*  
*Melkgangpapilloom. Gewoonlijk wordt bij de punctie een kleine hoeveelheid vocht verkregen met macrofagen en afgeronde groepjes epitheelcellen. De kernen liggen excentrisch en het cytoplasma is gevacuoliseerd. Deze vacuolisatie is een regressieve verandering. De cellen tonen geen kenmerken van maligniteit.*

*MGG, x440*

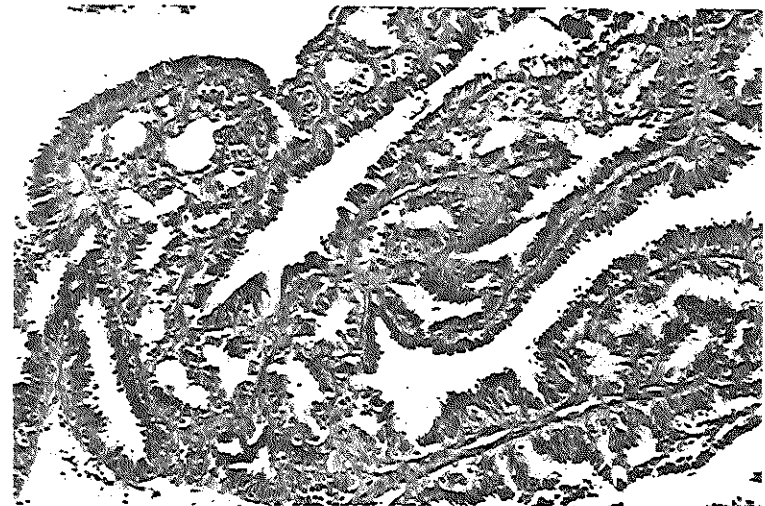
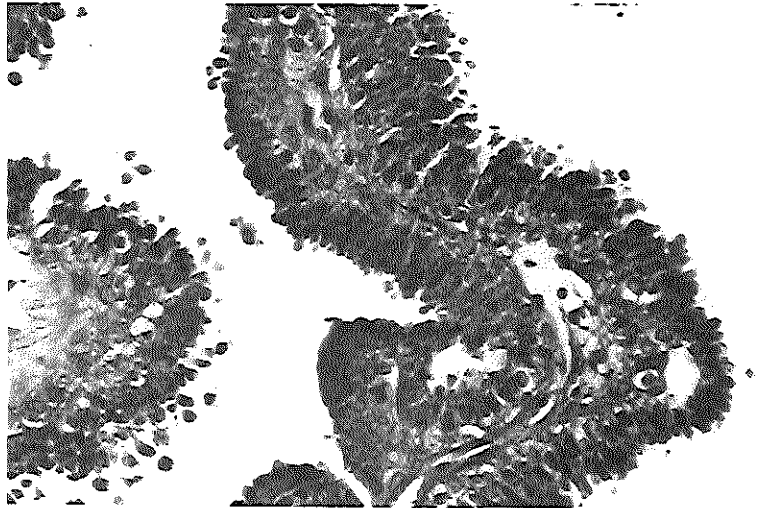


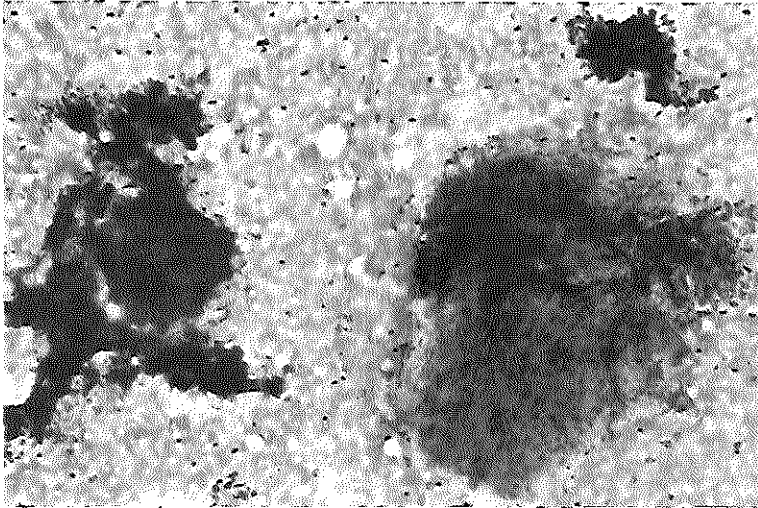
Afb. K12

*Melkgangpapillomatose. Dit punctaat bevat eveneens afgeronde groepjes epitheelcellen met excentrisch gelegen kernen en gevacuoleerd cytoplasma. In enkele groepen zijn de kernen echter duidelijk vergroot en onregelmatig van vorm, zoals deze afbeelding toont. De cytologische beoordeling was verdacht voor maligniteit. Bij het histologische onderzoek werd alleen subareolaire melkgangpapillomatose gevonden. Er waren geen aanwijzingen van maligniteit. MGG, x700*

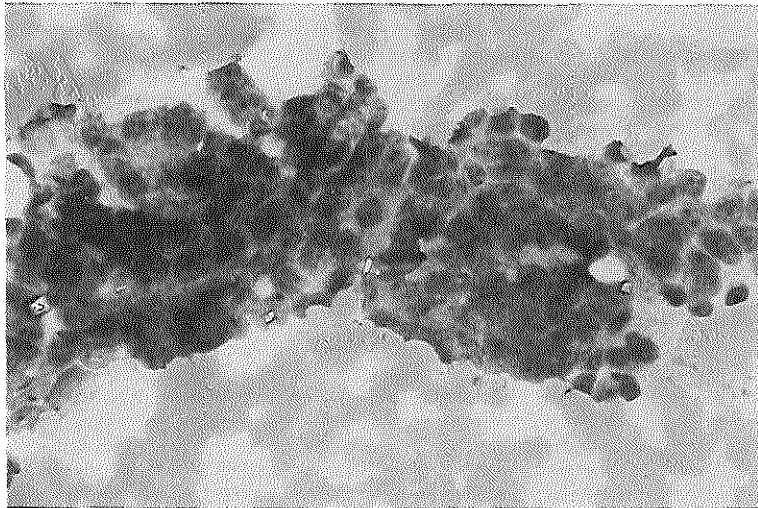


Afb. K12a en b  
Het histologische beeld van de melkgangpapillomatose.

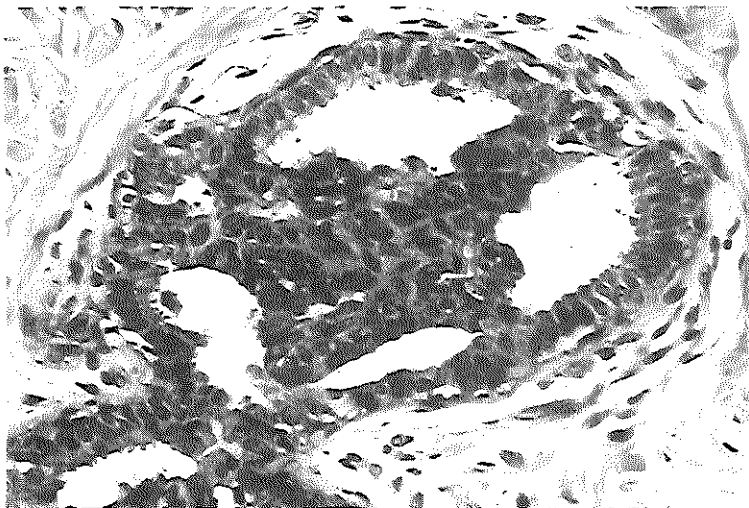




Afb. K13  
Adenofibroom. Dit overzichtsbeeld toont alle elementen die kenmerkend zijn: grote zich vertakkende velden epitheel, bindweefselstroma in de kenmerkende rode kleur en bipolaire naakte kernen. MGG, x110



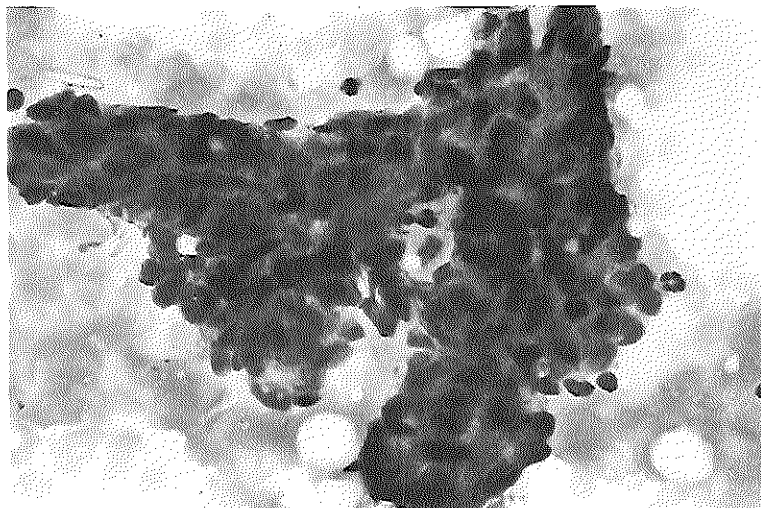
Afb. K14  
Atypisch dustusepitheel bij een adenofibroom. Compacte driedimensionale groep epitheelcellen met sterke kernoverlapping en prominente nucleoli, vaak meerdere per kern. Indien een punctaat hoofdzakelijk uit deze groepen bestaat dient de diagnose kleincellig carcinoom te worden overwogen. In dit geval toonde het punctaat alle kenmerken van een adenofibroom en waren er slechts enkele atypische groepen aanwezig. De beoordeling was daarom: beeld passend bij adenofibroom met atypie van het epitheel zonder aanwijzingen voor maligniteit. Pap.II MGG, x440



Afb. K17a

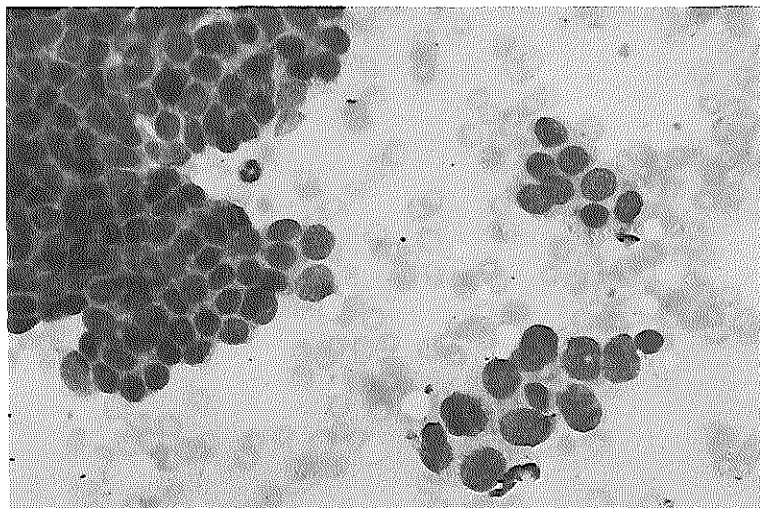
Afb. K15

Atypie bij mastopathie. Zeer compacte driedimensionale groep ductusepitheel met sterke kernoverlapping. Aangezien er verscheidene van deze zeer atypische groepen in het punctaat aanwezig waren werd het als zeer verdacht voor maligniteit beoordeeld (Pap.IV). De histologische diagnose was mastopathie met proliferatie van atypisch epitheel. MGG, x440



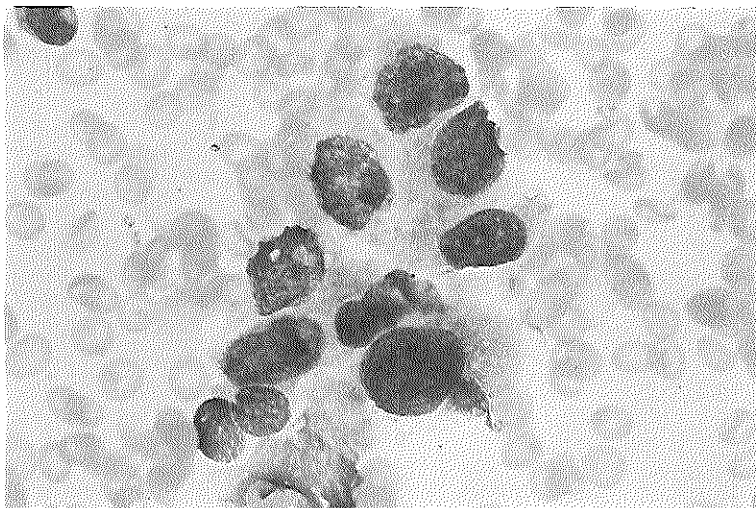
Afb. K16

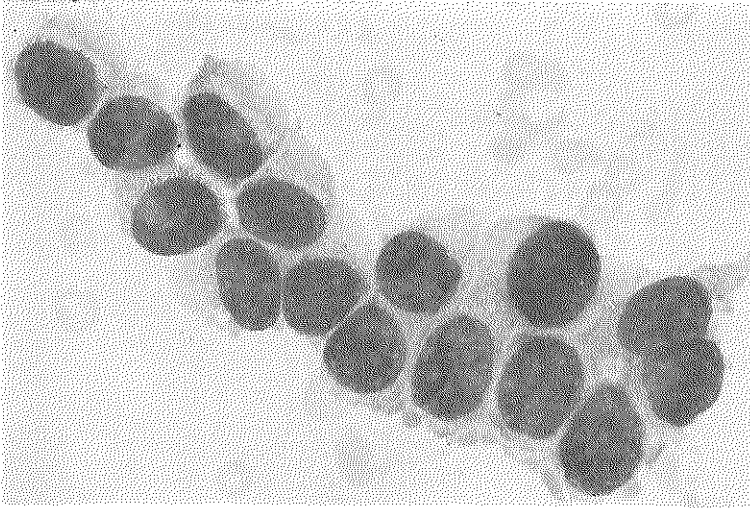
Mastopathie met atypie. Deze afbeelding toont een gedeelte van een veld "normaal" mamma-epitheel, een veldje met licht vergrote kernen en één atypische groep cellen met vrij sterk vergrote en in grootte variërende kernen. Deze cellen hebben vrij veel cytoplasma, waardoor er nauwelijks kernoverlapping is. Aangezien er slechts enkele van deze atypische groepjes in het punctaat aanwezig waren te midden van zeer veel duidelijk benigne epitheel kreeg dit punctaat Papanicolaou klasse II: atypie zonder aanwijzingen voor maligniteit. Dit werd bevestigd door het histologische onderzoek. MGG, x440



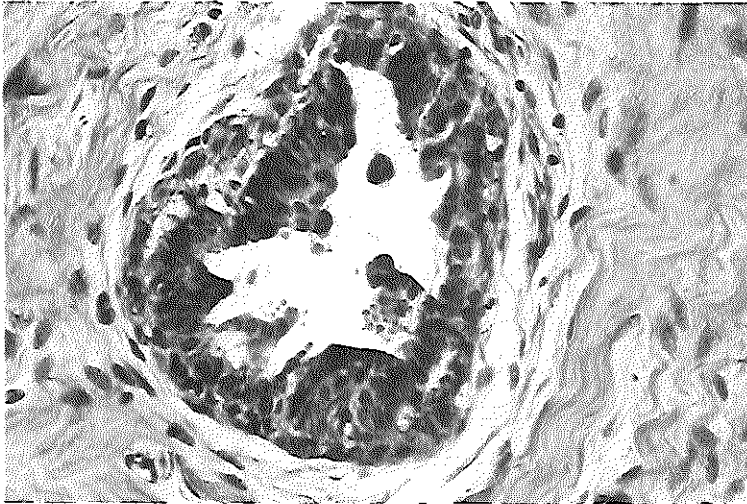
Afb. K17

Sterke atypie bij mastopathie. Een groep cellen met sterk vergrote en in grootte en vorm variërende kernen. In enkele kernen zijn bovendien meerdere nucleoli zichtbaar. Aangezien het punctaat verscheidene atypische groepen epitheel bevatte werd het als zeer verdacht voor maligniteit beoordeeld (Pap.IV). Bij het histologische onderzoek werd echter alleen mastopathie gevonden met plaatselijk atypie van het epitheel. (Afb. K17a) MGG, x700

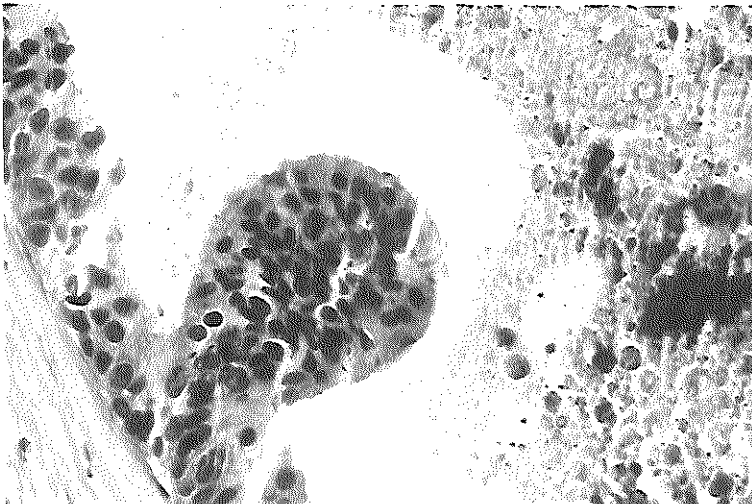




Afb. K18  
 Atypie bij mastopathie. Een punctaat met veel benigne epitheel bevatte plaatselijk vrij veel groepen min of meer cilindrische cellen met excentrisch gelegen kernen, zoals deze afbeelding toont. De cellen zijn veel groter dan het normale ductusepitheel. De kernen variëren in grootte, er zijn geen nucleoli. De chromatine structuur is fijn. Deze cellen werden als zeer verdacht voor maligniteit beoordeeld met als differentieële diagnose papillair carcinoom of papilloom (Pap.IV). Bij het histogische onderzoek werd noch het een noch het ander gevonden; de diagnose was mastopathie met adenosis, intracanalculaire papillomatose, "blind duct" adenosis, fibrose en cysten. Plaatselijk was er atypie. Er waren geen aanwijzingen voor maligniteit. MGG, x560



Afb. K18a  
 Het histogische beeld: een klierbuisje waarin het epitheel overeenkomt met het cytologische beeld.

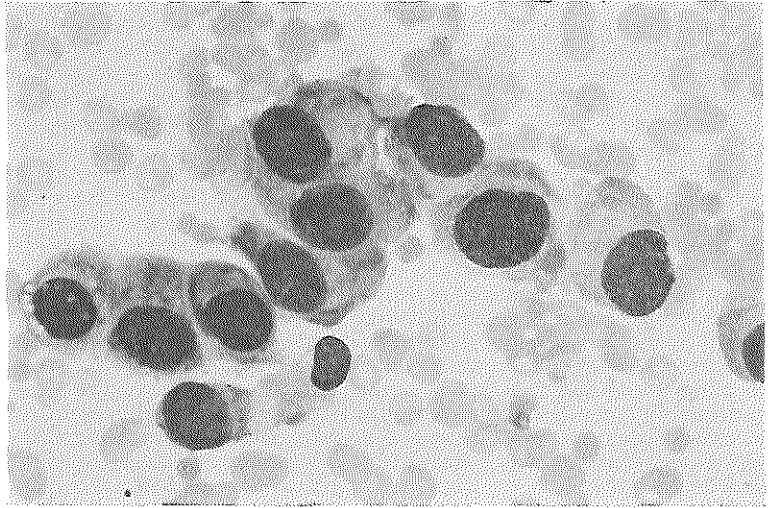


Afb. K20a  
 Histogische beeld van het intraductale carcinoom met kalkconcrementen.

Afb. K19

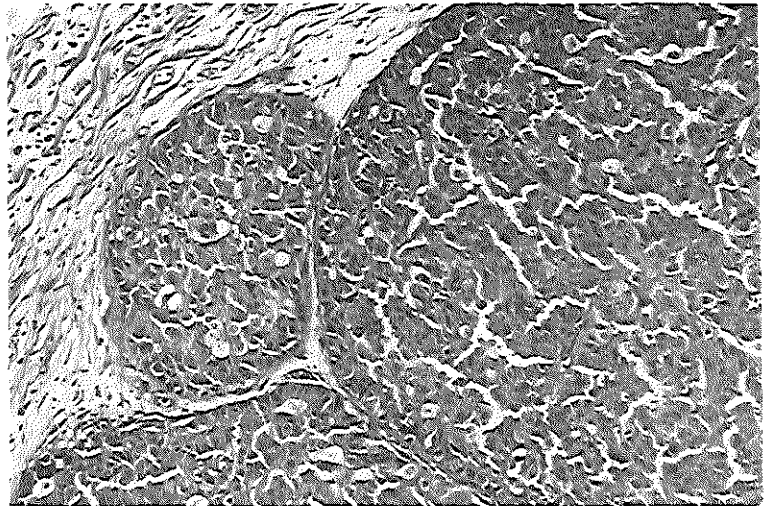
Deze cellen tonen sterke overeenkomst met de vorige afbeelding: grote min of meer cilindrische cellen met excentrisch gelegen kernen en goed begrensd cytoplasma. Er bestaat echter hyperchromasie en de chromatine structuur is grover. De cytologische beoordeling was papillair carcinoom. Histologisch bleek dit een intraductaal carcinoom te zijn. De cilindrische vorm van de cellen kan dus niet zonder meer als argument worden gebruikt voor een papillaire tumor.

MGG, x560



Afb. K19a

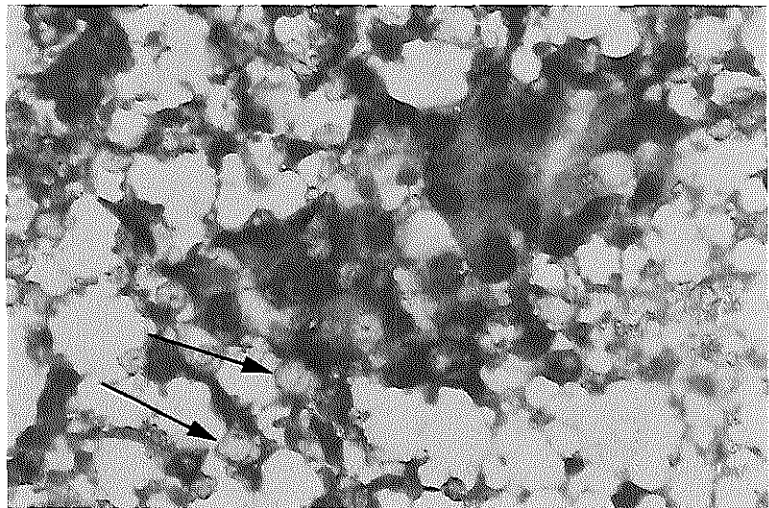
Histologisch beeld van het intraductale carcinoom.

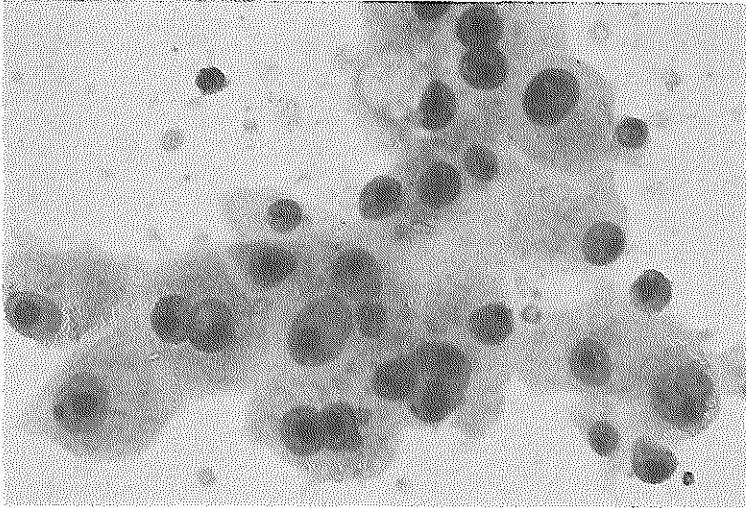


Afb. K20

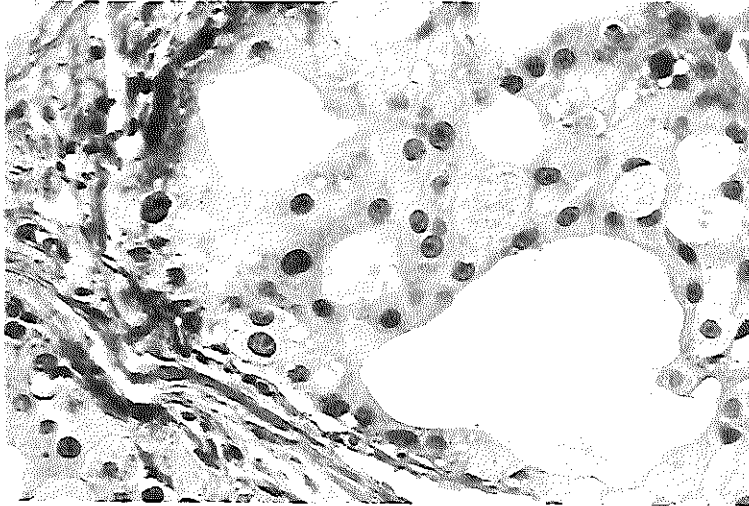
Intraductaal carcinoom met kalkneerslag. Een veld epitheelcellen, groter dan het normale ductus-epitheel en met relatief veel cytoplasma. De achtergrond toont detritus en veel kalkconcrementen, die moeilijk tegelijk met de cellen zijn scherp te stellen, maar toch door hun structuur en het oplichten zijn te herkennen (→) Groepjes tumorcellen met relatief veel cytoplasma en het plaatselijk in het punctaat aanwezig zijn van detritus pleiten voor intraductaal carcinoom.

MGG, x440

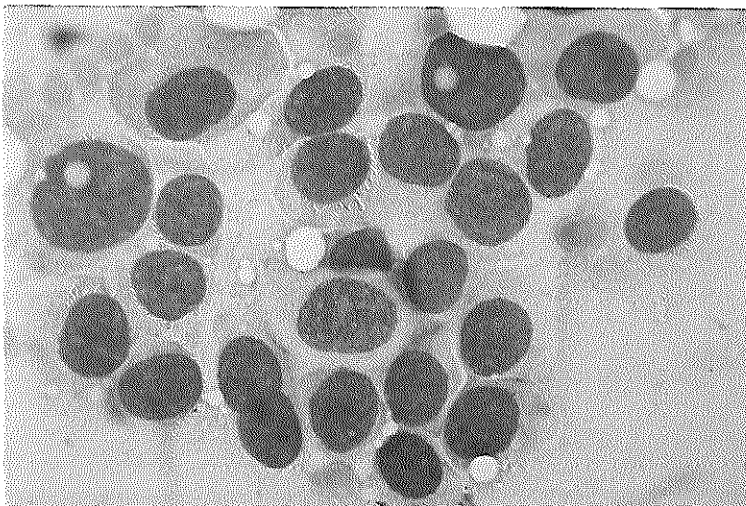




Afb. K21  
*Intraductaal carcinoom. Een groep grote cytoplasmarijke cellen met ongeveer ronde sterk in grootte variërende kernen en zeer grote donkerblauwe nucleoli. Hoewel de korreling ontbreekt hebben deze cellen het aspect van apocriene cellen. De achtergrond toont detritus. Apocriene cellen kunnen sterk in grootte variërende kernen en grote nucleoli hebben zonder dat er sprake is van maligniteit. In dit punctaat waren echter zeer veel en zeer grote velden apocriene cellen aanwezig. Het werd beoordeeld als verdacht voor maligniteit. Histologisch bleek dit een intraductaal carcinoom te zijn. Ook in de coupe hebben de maligne cellen kenmerken van apocriene cellen. (Afb. K21a) MGG, x440*



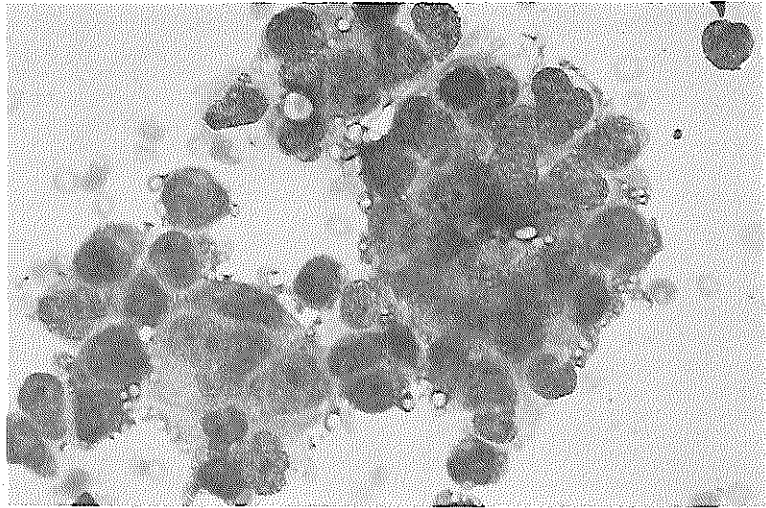
Afb. K21a



Afb. K22  
*Ductaal carcinoom. Deze afbeelding toont het meest voorkomende beeld van een ductaal carcinoom. Cellen en kernen zijn ten opzichte van benigne ductaalepithel sterk vergroot. Er is variatie in grootte en vorm van de kernen, de nucleoli zijn niet opvallend. De tumorcellen hebben vrij veel cytoplasma, waardoor er geen "crowding" optreedt. De celgrenzen zijn duidelijk zichtbaar. MGG, x560*

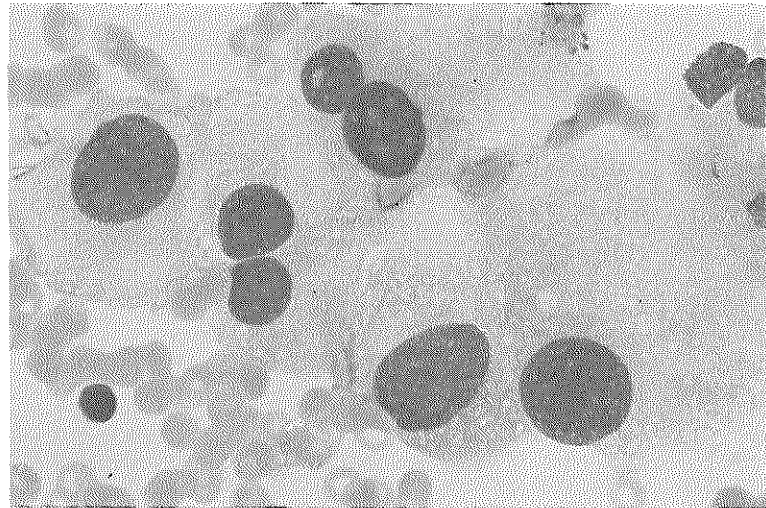
Afb. K23

Ductaal carcinoom. Dit carcinoom heeft veel kleinere kernen en relatief weinig cytoplasma, waardoor er "crowding" optreedt. De kernen variëren in vorm, er is "molding". In een aantal kernen zijn multipole nucleoli zichtbaar. MGG, x440



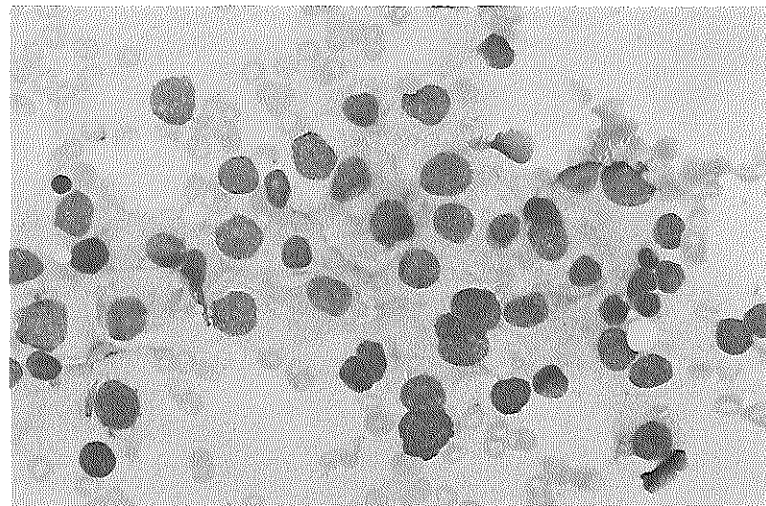
Afb. K24

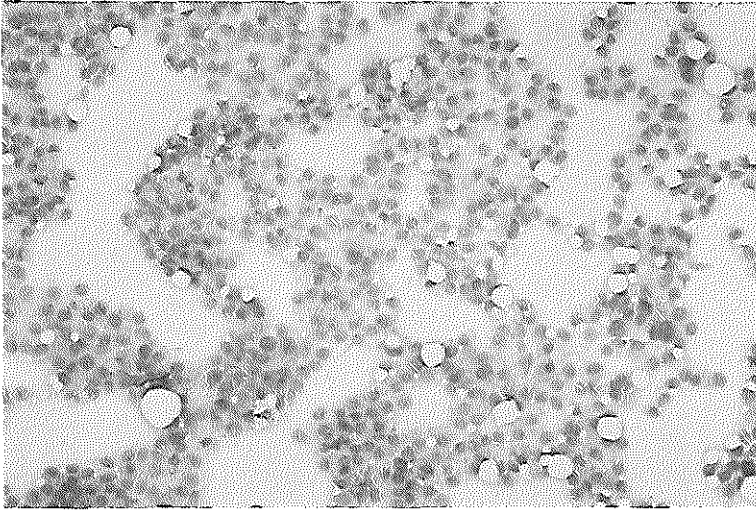
Grootcellig ductaal carcinoom. Grote cytoplasmarijke maligne cellen met zeer grote nucleoli. Het cytoplasma is goed begrensd. MGG, x560



Afb. K25

Deze afbeelding toont een veld cellen met ongeveer ronde kernen. Er is relatief veel cytoplasma, celgrenzen zijn echter niet te zien zodat de cellen (schijnbaar) in een syncytiaal verband liggen. Dit celbeeld past bij het "acinic cell carcinoma" van Zajicek. Aangezien er slechts geringe kernpolymorfie is werd het punctaat verdacht genoemd en niet als zeker maligne beoordeeld (Pap.III). De histologische diagnose was ductaalcarcinoom. MGG, x440

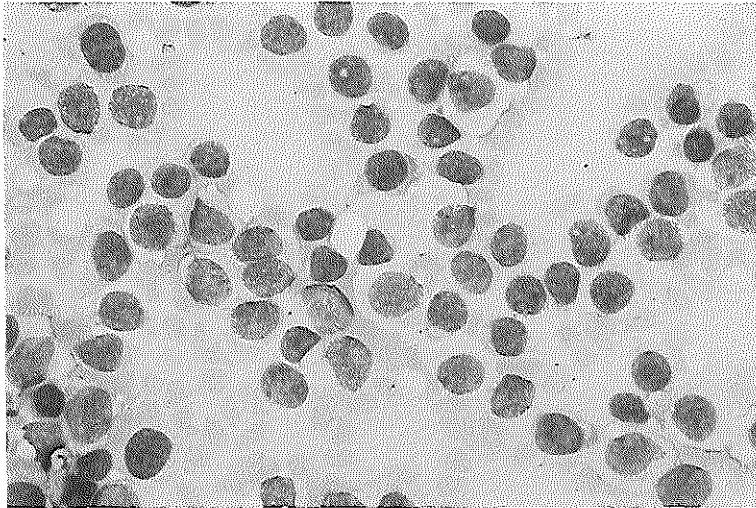




Afb. K26

Dit overzichtsbild toont de eigenaardige guirlandachtige structuren die kunnen ontstaan bij het uitstrijken van een punctaat uit een carcinoom met geringe samenhang van de tumorcellen. Er ontstaat een "monolayer" waarbij de carcinoom cellen los van elkaar zijn maar toch wel tegen elkaar aanliggen.

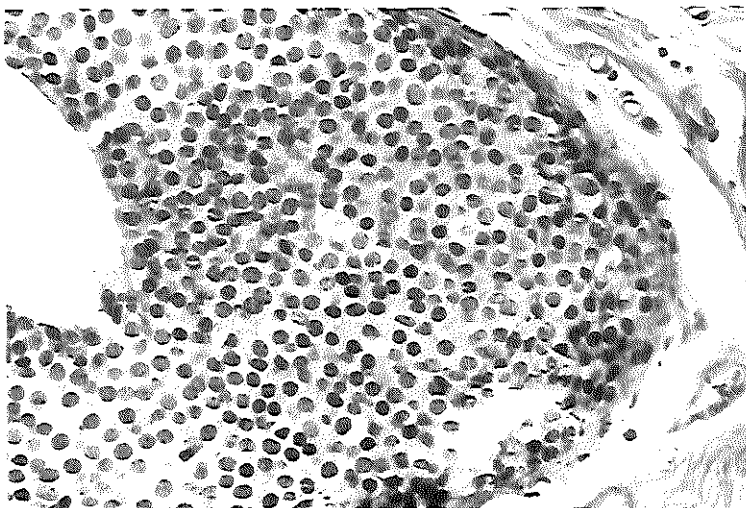
MGG, x110



Afb. K27

Sterkere vergroting van een mammacarcinoom met dissociatie van de tumorcellen. Het blijkt dat de meeste tumorcellen een intact en goed begrensd cytoplasmavacuool hebben. Oppervlakkig gezien is dit een monotoon beeld; bij nadere beschouwing blijkt er toch uitgesproken variatie in grootte en vorm van de kernen te zijn. Deze solitair gelegen tumorcellen kunnen afkomstig zijn uit de intraductale component van een mammacarcinoom. (Afb. K27a)

MGG, x440



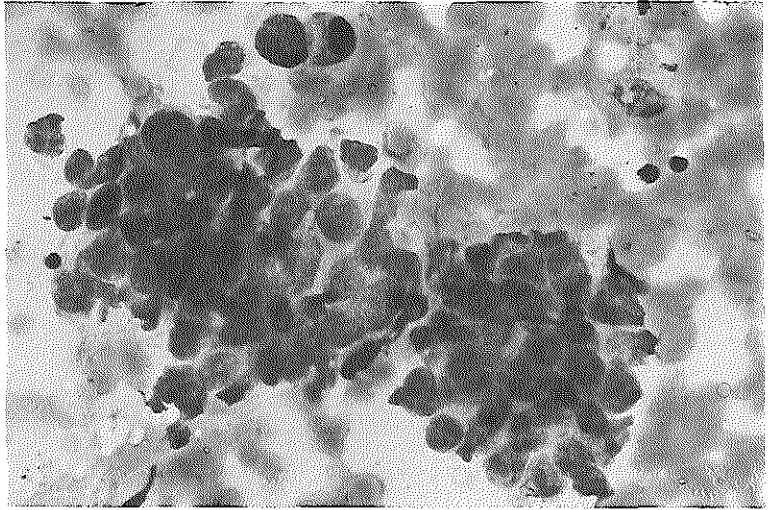
Afb. K27a



*Afb. K28*

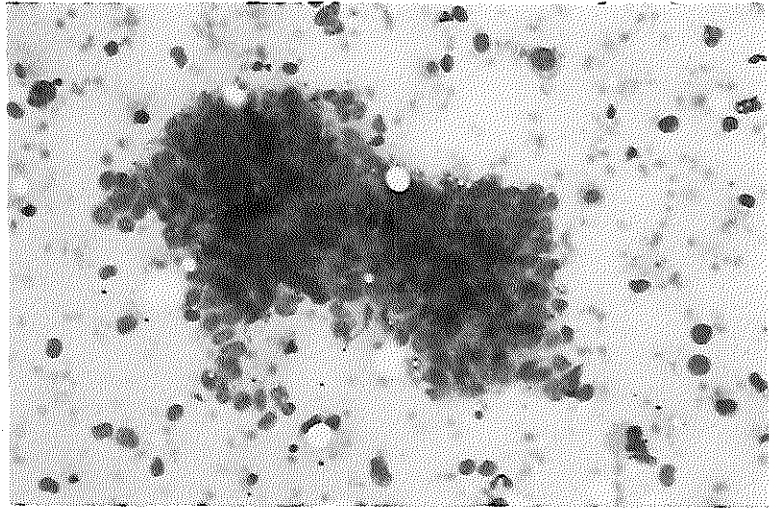
*Cytologisch beeld van een kleincellig carcinoom met driedimensionale groepen tumorcellen en sterke "crowding" doordat de maligne cellen zeer weinig cytoplasma hebben. De kernen zijn hyperchromatisch en tonen een vrij sterke variatie in grootte en vorm. In een aantal kernen zijn multipole nucleoli te zien.*

*MGG, x440*



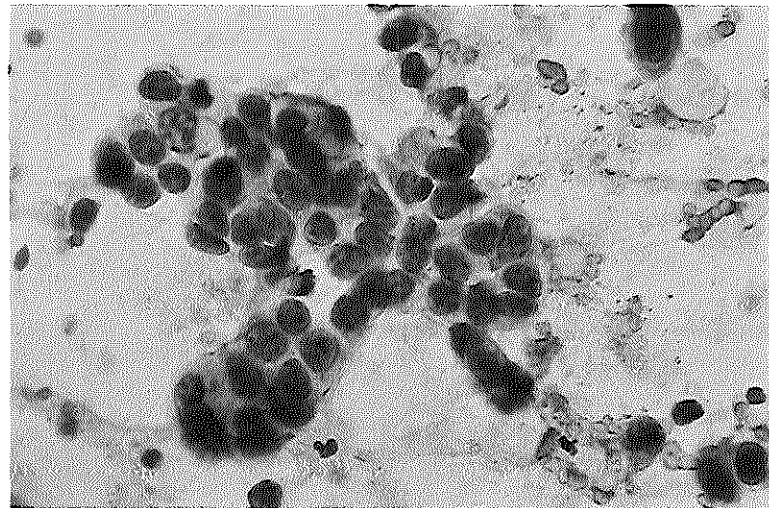
*Afb. K29*

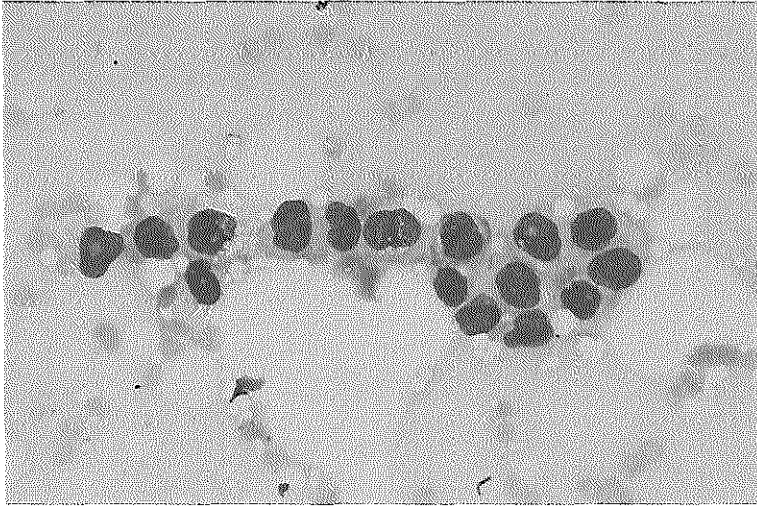
*Overzichtsbeeld van een carcinoom met grote compacte groepen weinig gedifferentieerde maligne cellen en solitair gelegen tumorcellen. De solitair gelegen cellen hebben soms nog een intact cytoplasma, verscheidene zijn echter naaktkernig. MGG, x175*



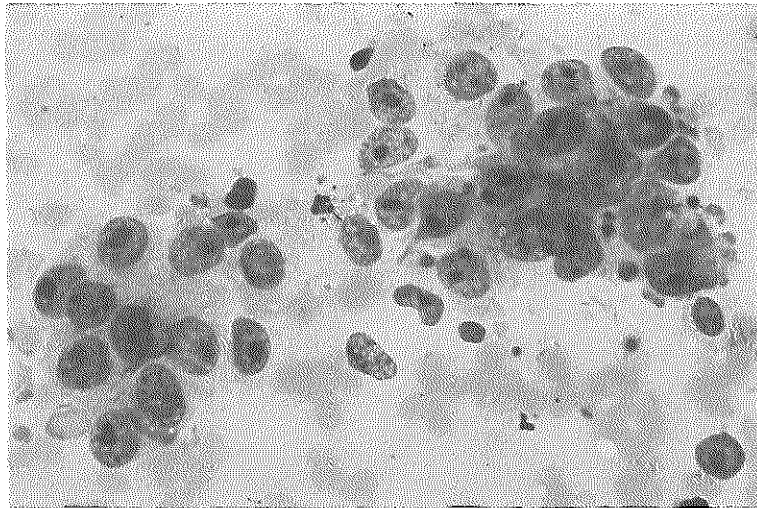
*Afb. K30*

*Ductaal carcinoom. Een groep carcinoomcellen in de Papanicolaou-kleuring. De kernen zijn hyperchromatisch met een onregelmatige chromatine structuur en multipole nucleoli. Pap, x440*

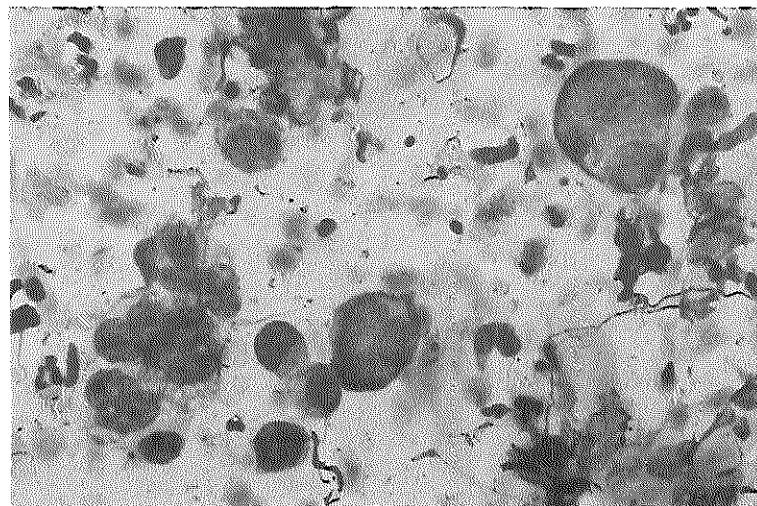




Afb. K31  
*Scirrheus* carcinoom. Een lang-gerekt groepje tumorcellen. De cellen zijn fraai geëtaleerd en tonen bij geringe variatie in kern-grootte duidelijke onregelmatigheid in vorm. MGG, x440



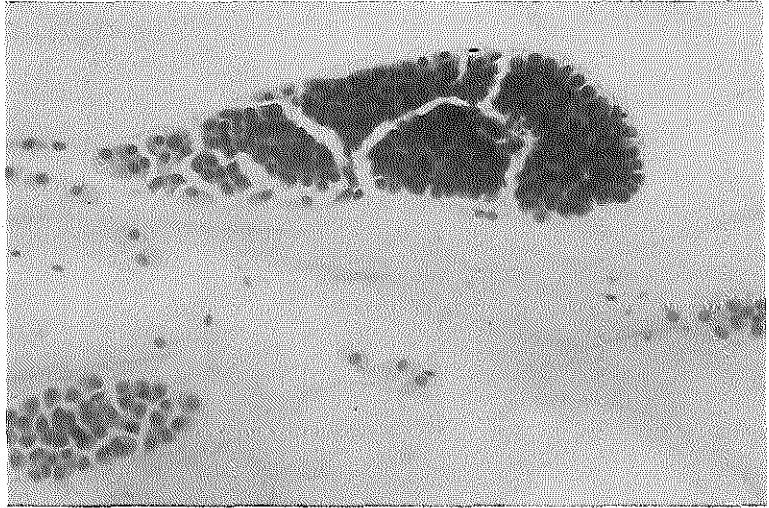
Afb. K32  
 Een groep carcinoom cellen met prominente nucleoli. De chromatine structuur is grof en onregelmatig. Het cytoplasma is slecht begrensd. Er zijn enkele lymfocytten aanwezig. Voorbeeld van een medullair carcinoom. MGG, x440



Afb. K33  
 Tepelafstrijk bij Morbus Paget. "Vuile" achtergrond met bloed, leucocyten en kernloze plaatepitheelcellen van de epidermis. Verscheidene maligne cellen die zowel solitair als in groepjes zijn gelegen. MGG, x440

Afb. K34

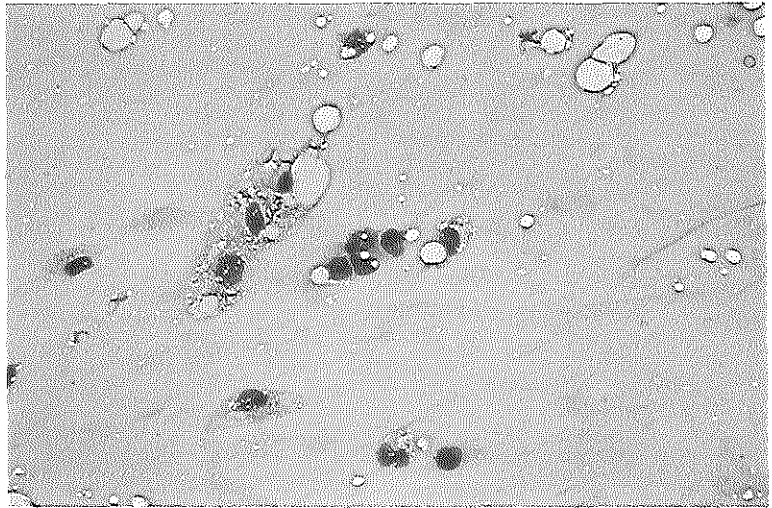
Colloid carcinoom. Dit overzichtsbeeld laat tussen twee groepen tumorcellen slijm zien dat een streperige structuur heeft en in de Papanicolaou-kleuring blauw aankleurt. Pap, x175



Afb. K35

Colloid carcinoom. Deze opname in fasencontrast toont de luchtbelletjes die bij het vervaardigen van het uitstrijkpreparaat in het slijm worden gevangen.

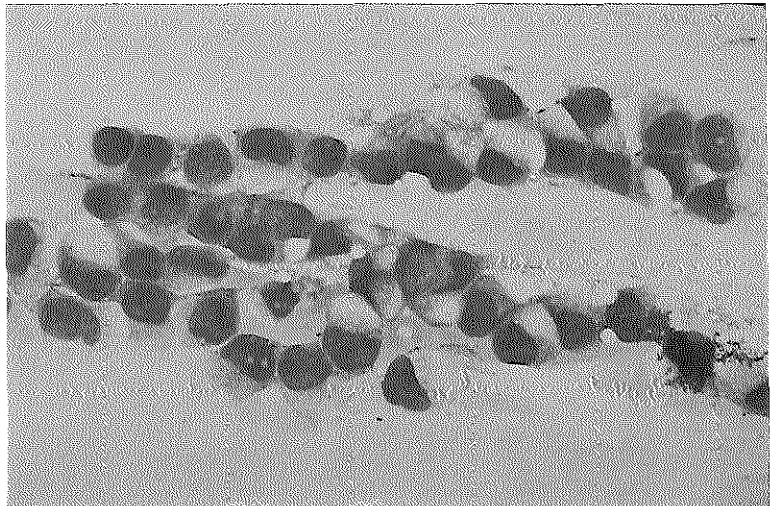
MGG, x220

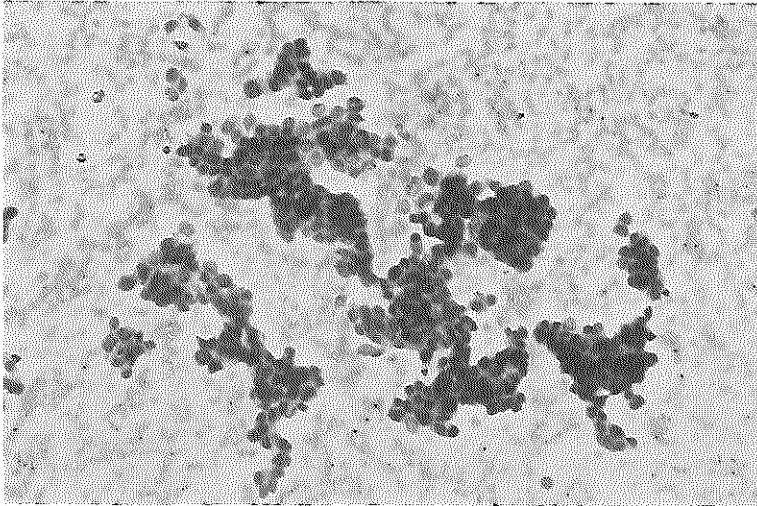


Afb. K36

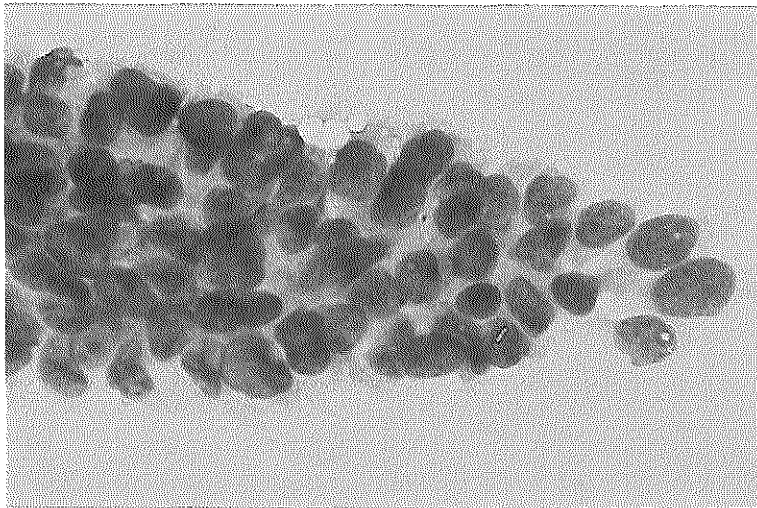
Sterkere vergroting van een colloid carcinoom. In de MGG-kleuring is het slijm nauwelijks aangekleurd maar het heeft toch een duidelijke structuur waardoor het als zodanig is te herkennen. De carcinoom cellen hebben excentrisch gelegen kernen, die soms door de in het cytoplasma aanwezige vacuolen worden ingedeukt.

MGG, x440

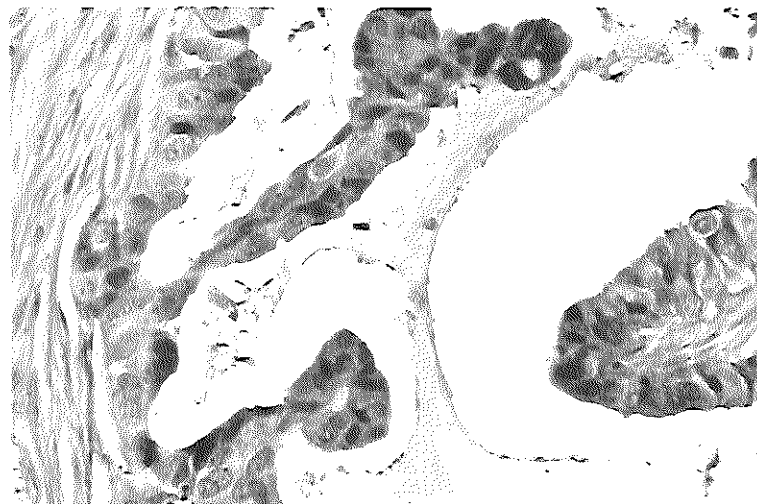




Afb. K37  
*Papillair carcinoom. Dit overzichtsbeeld toont tumorcellen in pseudopapillaire rangschikking. Het zijn geen echte papillaire structuren aangezien de cellen in één laag liggen en er dus geen bindweefselkern in de groepen aanwezig is. Er is weinig anisokaryose.*  
 MGG, x110

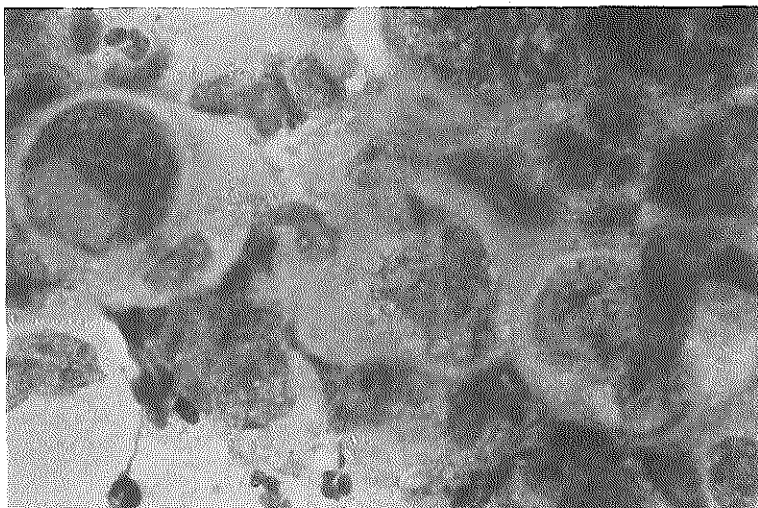


Afb. K38  
*Een groep cilindrische tumorcellen. De kernen variëren in grootte en vorm, de rangschikking is onregelmatig. In een aantal kernen zijn meerdere en in grootte variërende nucleoli aanwezig. Histologisch was dit een adenopapillair ductaal carcinoom. (Afb. K38a)*  
 MGG, x440

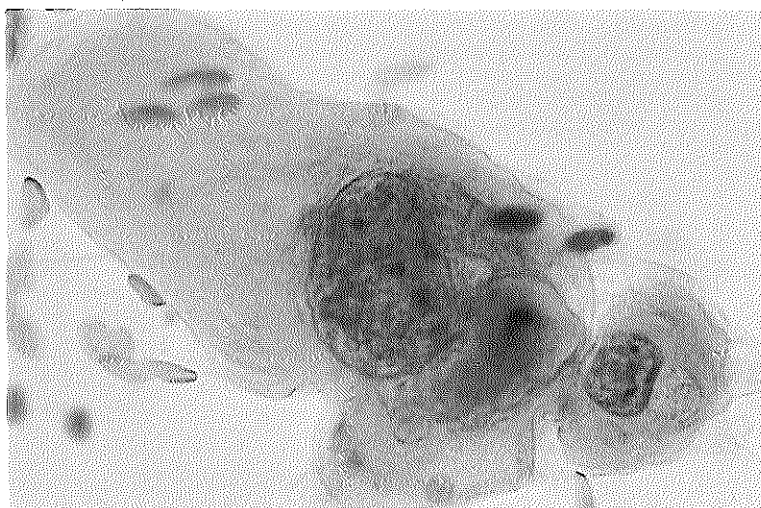


Afb. K38a

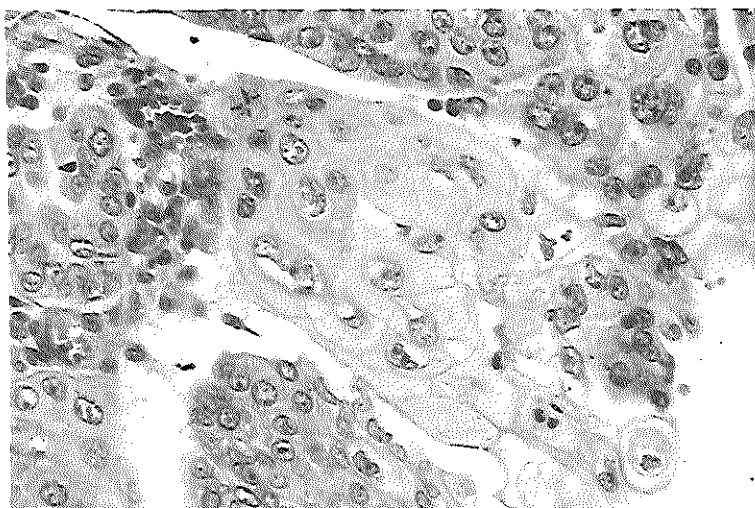
Afb. K39  
Carcinoom met metaplasie tot  
plaatepitheel. Een groep tumor-  
cellen met grote polymorfe ker-  
nen. In het centrum liggen enkele  
cellen met helblauw cytoplasma  
en kleine vacuolen, in de MGG-  
kleuring kenmerkend voor plavei-  
selcelcarcinoom. MGG, x700

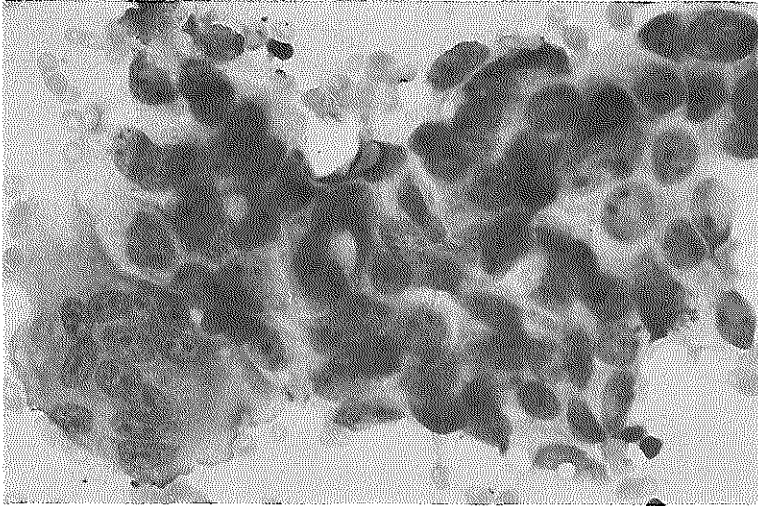


Afb. K40  
Uit hetzelfde punctaat als afbeel-  
ding K39 enkele plaveiselcellen  
met duidelijke kernatypie.  
Pap, x700



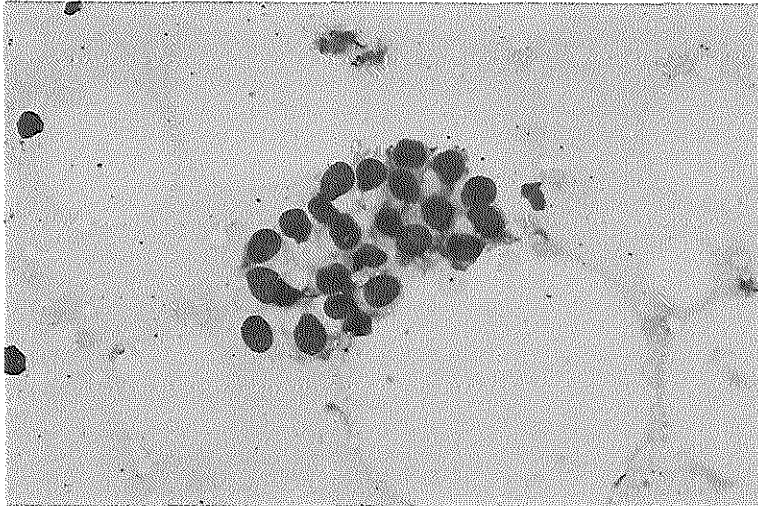
Afb. K40a  
De metaplasie tot plaat epitheel in  
de histologische coupe.





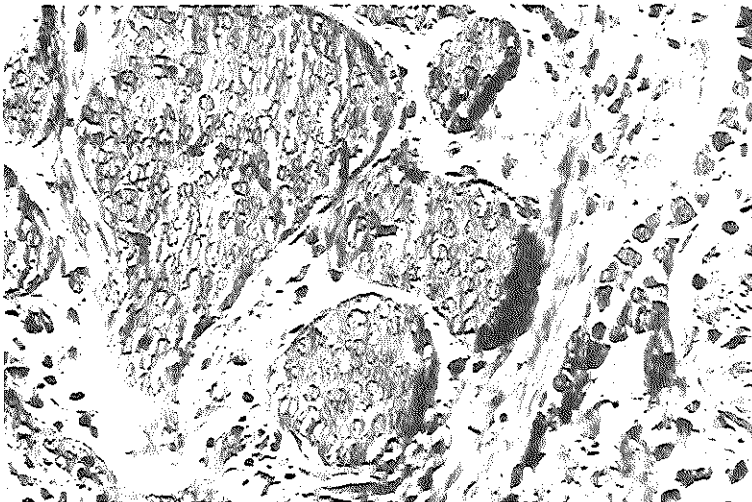
*Afb. K41*

*Mammacarcinoom met multinucleaire op osteoclasten gelijkende reuscellen als stromareactie. Naast een groep carcinoom cellen met polymorfe kernen en donkerblauwe nucleoli ligt een osteoclastaire reuscel. MGG, x440*



*Afb. K42*

*Het invasieve lobulaire carcinoom is moeilijk met zekerheid te herkennen in cytologische preparaten. De Indian files ontbreken meestal. Cellen afkomstig van de intralobulaire component vindt men in het punctaat als compacte groepjes kleincellig carcinoom met ronde weinig polymorfe kernen en een klein randje cytoplasma. MGG, x440*

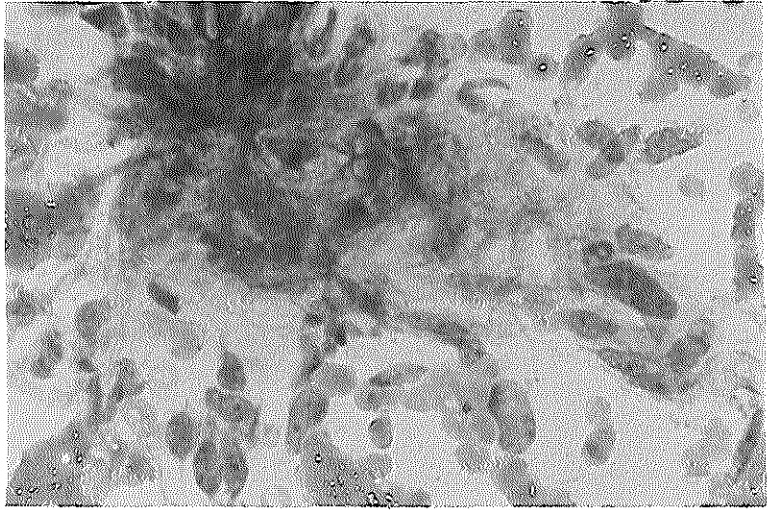


*Afb. K42a*

*Histologische coupe van het invasieve lobulaire carcinoom.*

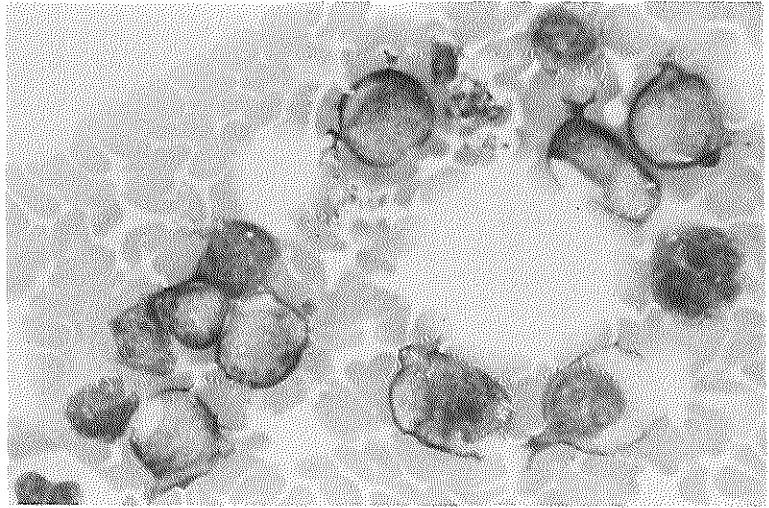
Afb. K43

Phyllodes tumor. Stroma fragment met de rode kleur die in MGG-preparaten kenmerkend is voor het stroma in adenofibromen en phyllodes tumoren. Opvallend is het grote aantal fibroblasten. Dit celrijke stroma zou kenmerkend zijn voor de phyllodes tumor. Er zijn geen aanwijzingen voor maligniteit. MGG, x440



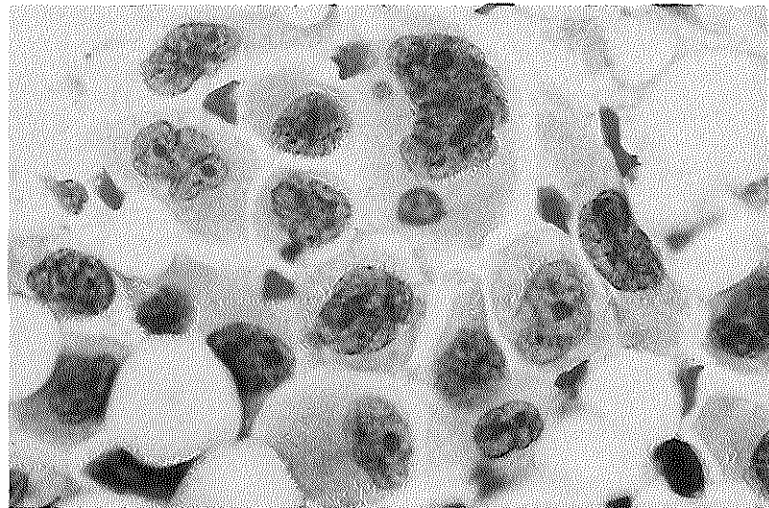
Afb. K44

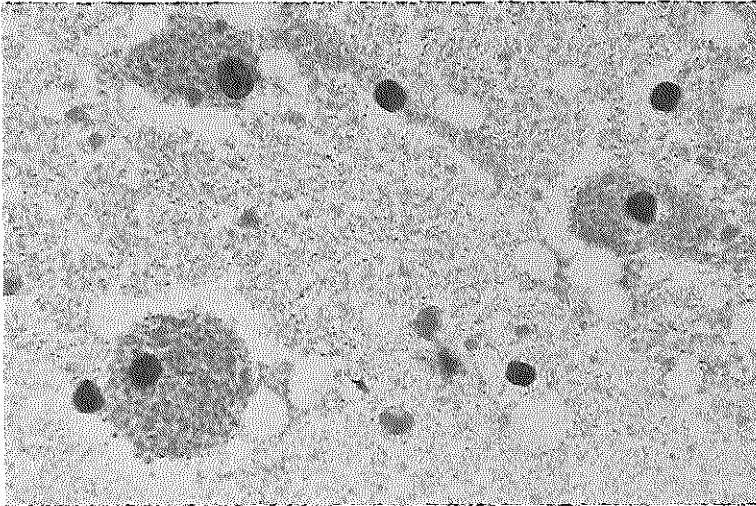
Non-Hodgkin lymfoom. Lymfatische cellen met grote kernen en een cytoplasmazoom die varieert van smal tot vrij breed. Dit lymfoom werd getypeerd als polymorf immunocytoom. MGG, x700



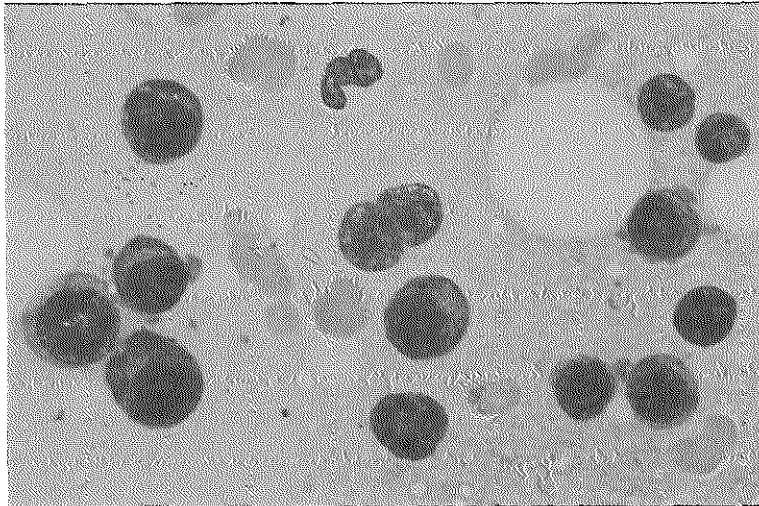
Afb. K45

Liposarcoom. De grote cytoplasmarijke tumorcellen met bizarre kernen en meerdere in grootte variërende nucleoli passen bij een niet-epitheliale maligne tumor. De diagnose liposarcoom zou mogelijk te stellen zijn geweest als er een vetkleuring was verricht. Pap, x440

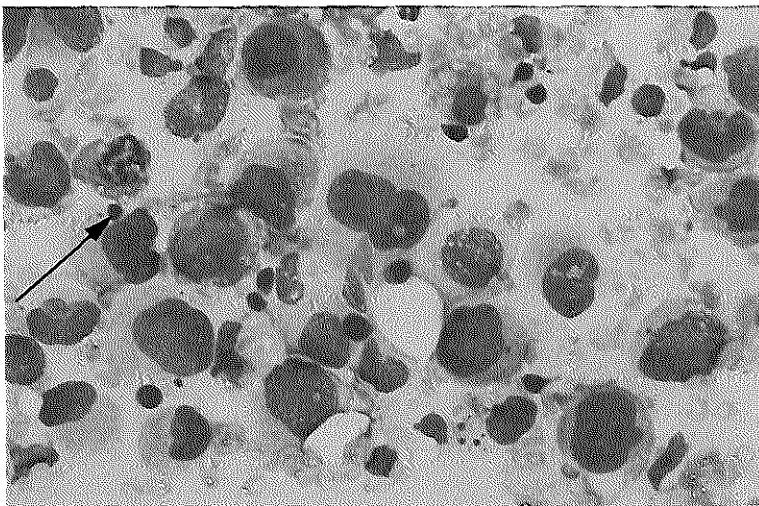




Afb. K46  
 Deppreparaat van een granular cell myoblastoma. De tumorcellen hebben ronde kernen en relatief veel cytoplasma dat rode korrels bevat. Bij het vervaardigen van het preparaat zijn veel cellen beschadigd. De achtergrond van het preparaat is geheel gevuld met korrels uit cellen waarvan het cytoplasma is verloren gegaan.  
 Pap, x560



Afb. K47  
 Plasmocytoom. Kenmerkend zijn de solitair gelegen cellen met prominente nucleoli in de excentrisch liggende kernen en het basofiele cytoplasma met een perinucleaire opheldering.  
 MGG, x560

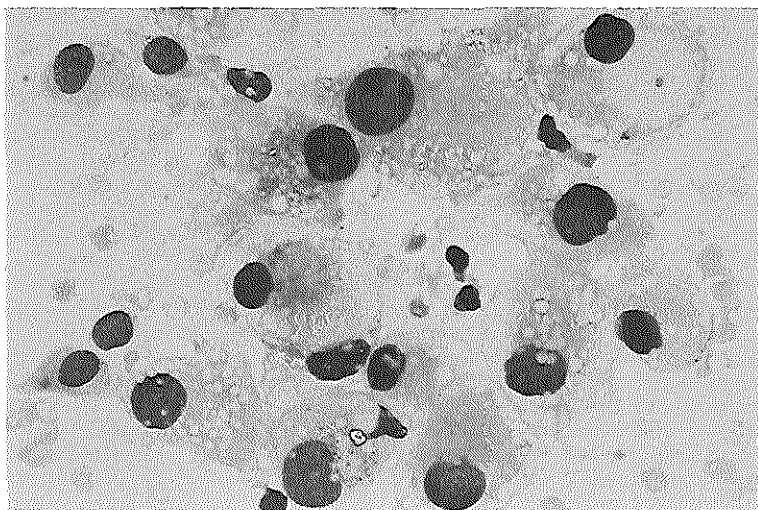


Afb. K48  
 Metastase van een melanoom. Overwegend solitair gelegen tumorcellen met in grootte en vorm variërende kernen en vrij goed begrensd grijsblauw cytoplasma. Er is slechts zeer sporadisch pigment aanwezig (→) MGG, x440



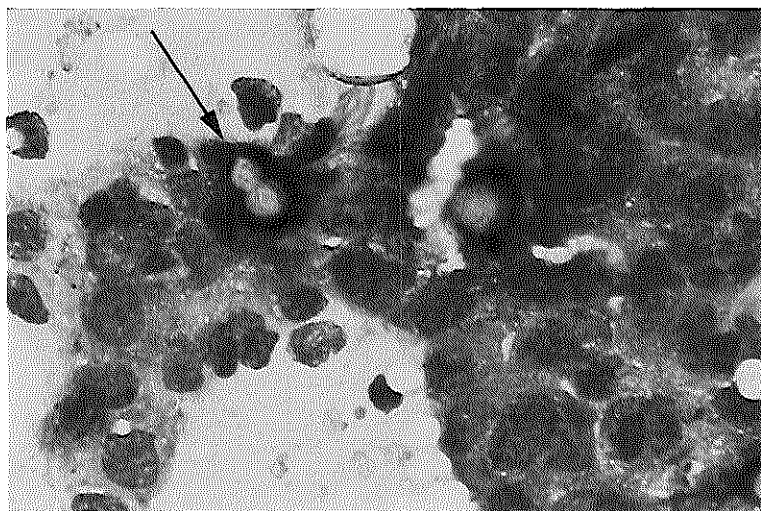
Afb. K49

Metastase van een adenocarcinoom (clearcell carcinoma) van de nier. Kenmerkend zijn de grote cytoplasmarijke tumorcellen met excentrisch gelegen kernen. Het cytoplasma is transparant en bevat vacuolen. MGG, x440



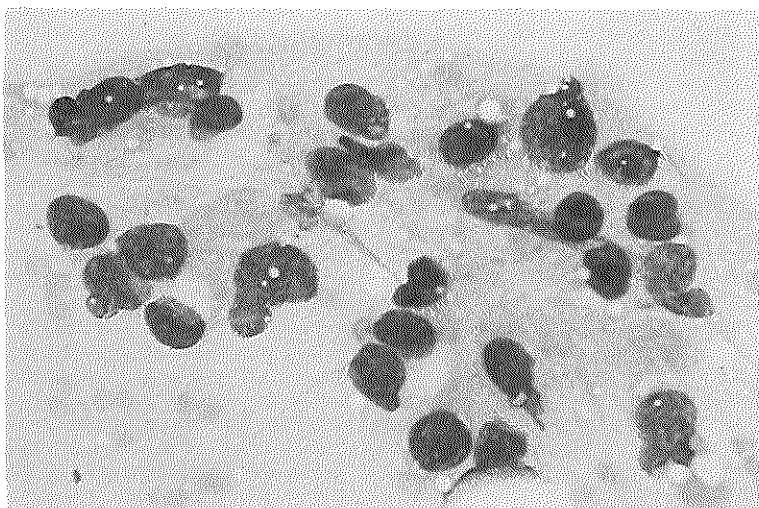
Afb. K50

Metastase van een adenocarcinoom van het ovarium. Tussen de tumorcellen zijn psammoomlichaampjes aanwezig (→) MGG, x440



Afb. K51

Metastase van een adenocarcinoom van de prostaat in de mamma. Uit de grote en sterk in grootte variërende kernen met opvallende nucleoli blijkt dat dit een weinig gedifferentieerd carcinoma is. De acineuze rangschikking, kenmerkend voor prostaatacarcinoom, is in deze groep tumorcellen zichtbaar. MGG, x440





## WOORDEN VAN DANK

- Hooggeachte promotor, beste Roy, voor een patholoog-anatoom is het een hachelijke zaak in zee te gaan met een klinische cytoloog. Ik waardeer het zeer dat je dit met mij hebt gewaagd; je kritische begeleiding was een belangrijke bijdrage aan dit proefschrift.
- Hooggeleerde Lopes Cardozo, beste Paul, hoewel ik niet direct je leerling ben heb ik toch veel van je geleerd. Ik ben blij dat je aan dit proefschrift hebt willen meewerken.
- Hooggeleerde van Houten en Hoornstra, als leden van de commissie hebt U tijd en kritische aandacht aan mijn werk besteed, ik waardeer dit zeer.
- De klinicus neemt bij de triple diagnostiek een dubbele plaats in: één van de hoekpunten en tevens het centrum van de driehoek. Gerard Olthuis, dat jij bij de soms tegenstrijdige uitkomsten van het onderzoek als chirurg vrijwel steeds een goede beslissing wist te nemen is in dit proefschrift vastgelegd. Ditzelfde geldt ook voor de pioniers van de polikliniek voor borstklieronderzoek Sytske den Hoed-Sijtsema en Marlies Meischke-de Jongh. Alle overige leden van de mammatumorgroep ben ik dankbaar voor de uitstekende samenwerking en het grote vertrouwen dat zij in mijn werk hebben.
- De patholoog-anatoom Johan Somsen ben ik zeer erkentelijk voor het gezamenlijk bekijken van coupes en cytologische preparaten hetgeen voor mij zeer leerzaam was.
- Riet Visser-v.Dijk, het is voor mij een groot genoegen je te danken voor je belangrijke bijdrage, zowel inhoudelijk als wat betreft het juiste gebruik van de Nederlandse taal. Het is echter tevens mijn plicht je mede verantwoordelijk te stellen voor de inhoud omdat de meeste mammapunctaten mede door jou als hoofdanalyste zijn beoordeeld. Ook Janny Baars heeft als analyste meegewerkt aan de beoordeling van de mammapunctaten.
- Mary Berkhout, zonder jouw administratief-organisatorische bijdrage had dit proefschrift niet kunnen verschijnen. Heel hartelijk dank voor je activiteit, inventiviteit en loyaliteit.
- Vibeke Kuenen-Boumeester, dank voor je belangstelling, kritische opmerkingen en je zorg het dagelijks werk gaande te houden terwijl ik met dit onderzoek bezig was.
- Alle overige medewerkers van het cytologisch laboratorium steunden mij door hun belangstelling.  
Voorts ben ik veel dank verschuldigd aan:
  - De verpleegkundigen en doktersassistenten die bij de puncties assisteerden.
  - Wim van Putten, met wie ik de statistische aspecten heb besproken.
  - Mevrouw A. Sugiarsi van het Wetenschappelijk Secretariaat die met veel zorg, inspanning en geduld het manuscript persklaar maakte.
  - De dames E.L.A. Vonk-Neele en M. Westerhout-Kersten voor het verzamelen van de literatuurgegevens.
  - De afdelingen fotografie van de Dr. Daniël den Hoed Kliniek (J. Vuik, J.A. Marselje en S.F. Sliwa) en van het pathologisch laboratorium in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam/Dijkzigt (Paula Delfos) die de zwart-wit foto's verzorgden.
  - De heer C.H. v.d. Berg die een pasklare oplossing vond voor de diskettes.
  - Mike Pilay en Peter Cox die de samenvatting in het Engels vertaalden.
  - De heer A.A.J.M. Klerks die het archief van de chirurgische polikliniek van het Zuiderziekenhuis voor mij openstelde.
  - De patholoog-anatomen Spaas, Auerbach en Menon die met grote bereidwilligheid coupes ter beschikking stelden en mij zonodig uitleg gaven.
  - Willem Haije voor het doorlezen van het manuscript en de positieve kritiek die ik mocht ontvangen.
  - Mijn vrouw die een belangrijke bijdrage heeft geleverd door het verzamelen van de klinische gegevens en die voortdurend betrokken is geweest bij het totstandkomen van dit proefschrift.

## CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd op 19 november 1927 geboren te Woerden. Na het behalen van het diploma HBS-B studeerde hij geneeskunde aan de Rijks Universiteit te Utrecht en de Stichting voor Klinisch Hoger Onderwijs te Rotterdam waar hij op 10 maart 1954 het artsdiploma behaalde. Na het vervullen van de militaire dienstplicht in het militair sanatorium te Amersfoort werd hij assistent op een van de interne afdelingen van het Bergwegziekenhuis te Rotterdam (hoofd Dr. S. Lups). Tijdens de opleiding tot internist ontstond de belangstelling voor de klinische cytologie, hiertoe gestimuleerd door Dr. A.H. Bruinsma. Hij werd op 10 augustus 1960 ingeschreven in het internisten register en is sinds 10 juni 1961 werkzaam als klinisch cytoloog in het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut/Dr. Daniël den Hoed Kliniek te Rotterdam. Van 1 november 1962 tot 1 maart 1963 volgde hij een stage in het cytologische laboratorium van Radiumhemmet te Stockholm onder leiding van J. Zajicek en S. Franzén. Tot 15 augustus 1982 was hij hoofd van het cytologische laboratorium in het Berwegziekenhuis. Tevens is hij als consultant verbonden aan de afdeling cytologie van het pathologisch-anatomische laboratorium in het Academisch ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt. De schrijver is sinds 1 april 1977 fellow van de International Academy of Cytology.